Aus der Abteilung für Neurochirurgie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin (We 10 FB 03)

Direktor: Professor Dr. Dr. R. Wüllenweber

TIEREXPERIMENTELLE BEOBACHTUNGEN ZUM EINFLUSS DER KETAMINNARKOSE AUF DEN CEREBRALEN PERFUSIONSDRUCK BEI AKUT GESTEIGERTEM INTRAKRANIELLEN DRUCK

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Reinhold Bastians

aus Rhede, Kreis Borken

1978

Aus der Abteilung für Neurochirurgie
im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin (We 10 FB 03)

Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Wüllenweber

Tierexperimentelle Beobachtungen zum Einfluß der Ketaminnarkose auf den cerebralen Perfusionsdruck bei akut gesteigertem intrakraniellen Druck.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bastians, Reinhold
aus Rhede, Krs. Borken

Referent: Prof. Dr. Dr. R. Wüllenweber

Korreferent: Prof. Dr. U. Henneberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2.5.78

Gliederung

1. Einleitung

1.1 Kurzer Überblick über die bisherigen Untersuchungen über Ketamin mit zwei typischen Beispielen 5

1.2 Fragestellung 8

2. Material und Methoden

2.1 Material 8

2.2 Methoden 9

2.2.1 Versuchsbeschreibung allgemein 9

2.2.2 Einteilung des Elektrokortikogramms 10

2.2.3 Morphologische Kontrolle 11

2.2.4 Einteilung der Gruppen 11

2.2.5 Statistische Auswertung 14

3. Ergebnisse

3.1 Kontrollgruppen 14

3.1.1 Gruppe I (Ketamin = 4 mg/kg) 14

3.1.2 Gruppe II (Ketamin = 10 mg/kg) 16

3.2 Ketamin bei akut gesteigertem intrakraniellen Druck 18

3.2.1 Gruppe III (Ketamin = 4 mg/kg) 18

3.2.2 Gruppe IV (Ketamin = 10 mg/kg) 20

3.3 Ketamin bei Hypertension 22

3.3.1 Gruppe V (Ketamin = 4 mg/kg) 22

3.3.2 Gruppe VI (Ketamin = 4 mg/kg); Erzeugung eines akut gesteigerten intrakraniellen Druckes 23

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse 25

3.5 Elektrokortikogramm in Beziehung zum aktuellen Perfusionsdruck 25
3.6 Morphologische Befunde 26

4. Diskussion

4.1 Vergleich der Literatur über Ketamin mit unseren Ergebnissen 27
4.1.1 Ketamin und Kreislauf 27
4.1.2 Ketamin und Hirndruck 36
4.1.3 Ketamin und cerebraler Perfusionsdruck 40
4.2 Zur Effizienz der Cushing-Antwort: Ergebnisse unserer Versuche 44
4.3 Zum Problem der statistischen Auswertung 48
4.4 Klinische Schlußfolgerungen 49

5. Zusammenfassung 50

6. Literatur 51

Tierexperimentelle Beobachtungen zum Einfluß der Ketaminnarkose auf den cerebralen Perfusionsdruck bei akut gesteigertem intrakraniellen Druck.

1. Einleitung

Das von G. CHEN und Mitarbeitern (1959-1967) inaugurierte und von G. CORSSEN in die Klinik eingeführte Ketamin ist inzwischen Gegenstand vieler Untersuchungen geworden (u.a. veröffentlicht bei den Symposien über Ketamin in Mainz, Februar 1968 und April 1972). Die Ergebnisse sind widersprüchlich und die Erklärungen der Effekte divergierend. Als Beispiele seien zwei Untersuchungen angeführt:
EYRICH, BRACKEBUSCH und SEFRIN 8 (1973) haben an 10 erwachsenen Patienten beiderlei Geschlechts, die teils auf der Beatmungsstation lagen und teils sich diagnostischen (Aortographie) und therapeutischen (neurochirurgischen) Eingriffen unterziehen mußten, den Liquordruck, den arteriellen und venösen Druck vor und nach Ketamin-Gabe gemessen. Bei einigen Patienten erhöhte Ketamin (Dosierung: 1 mg/kg; 2 mg/kg; 4 mg/kg;) synchron den arteriellen, den venösen und den Liquordruck. Bei einigen Patienten sank der Blutdruck, während der Liquordruck sich nicht oder nur sehr wenig veränderte. Bei zwei Patienten sank der arterielle und venöse Druck, während der Liquordruck anstieg. Nach Ansicht dieser Autoren ist bei steigendem Blutdruck auch mit steigendem Liquordruck zu rechnen.
TAUBE, GOBIET, LIESEGANG und BOCK 68 (1973) führten an 17 neurochirurgischen Patienten Messungen durch, die ergaben, daß nach Applikation von 2 mg/kg Ketamin i.v. der Liquor -

druck von im Mittel 19,95 mm Hg auf 48,30 mm Hg erhöht wurde. Diese Liquordruckanstiege zeigten bezüglich ihrer Ausprägung erhebliche Variabilitäten. Das Druck-Zeit-Diagramm zeigte einen steilen Druckanstieg, der sein Maximum nach 4 min. erreicht hatte, nach 10 min. nur noch 50% des Maximums betrug und nach 20 min. den Ausgangswert noch nicht wieder erreicht hatte. Andere gemessene Größen: arterieller Druck, Pulsfrequenz, zentraler Venendruck und Blutgase zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Autoren raten aufgrund dieser Ergebnisse von der Applikation des Ketamin bei Patienten mit Verdacht auf erhöhten intrakraniellen Druck ab.

In der Literatur wurde unseres Erachtens dem zeitlichen Zusammenspiel von Blutdruck u n d Hirndruck zu wenig Aufmerksamkeit gewidmet; eine Lücke, die hier zu schließen versucht wird.

In der vorliegenden Untersuchung fand das Verhalten des intrakraniellen Perfusionsdruckes (IPP) besondere Beachtung, da diese Größe zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung des Gehirns eine entscheidende Rolle spielt. Der IPP wird durch eine Autoregulation der Hirngefäße in weiten Grenzen konstant gehalten. Wir schließen uns der Definition von MILLER, STANEK und LANGFITT 49 (1973) an, die den IPP als Differenz zwischen mittlerem arteriellen System-Blutdruck (MABP) und intrakraniellem Druck (ICP) angibt.

Wir gehen davon aus, daß ein akuter raumfordernder Prozeß, wie z.B. ein epidurales Hämatom, durch den von ihm erzeugten gesteigerten intrakraniellen Druck den IPP verringert und damit - bei gestörten Autoregulationsvorgängen - die Sauerstoff- und Glukoseversorgung des Gehirns einschränkt.

Wir haben versucht, diese Verhältnisse an einem tierexperimentellen Modell zu simulieren. Es ging uns vor allem darum, nachzuweisen, daß eine Blutdrucksenkung, die laut Definition zu einem Absinken des IPP führen muß, bei gestörten Autoregulationsvorgängen, wie sie bei akuten raumfordernden Prozessen zu erwarten sind, eine zusätzliche Gefährdung der Patienten darstellt.
Diese Arbeitshypothese wird durch die Untersuchungen von LANGFITT 34 (1973) und LANGFITT, WEINSTEIN und KASSELL 38 (1965) gestützt: "Die Autoregulation der cerebralen Durchblutung bei gesteigertem intrakraniellen Druck funktioniert auf die gleiche Weise wie bei abgefallenem Systemblutdruck. Ist bei intakter Autoregulation der intrakranielle Druck gesteigert, sinkt die cerebrale Durchblutung nicht ab, bis der IPP etwa 40-50 mm Hg beträgt. Bei defekter Autoregulation folgen die Veränderungen der cerebralen Durchblutung passiv denen des IPP, ob letzterer nun durch Erhöhung des ICP oder durch Erniedrigung des Systemblutdruckes gesenkt wurde" (LANGFITT, T.W. 34, p. 363).

Autoregulation bedeutet also, daß der Systemblutdruck über einen großen Bereich schwanken kann, ohne daß der IPP, der für die normale Hirndurchblutung wesentlich ist, Veränderungen erfährt. Wenn der erhöhte ICP die Autoregulationsvorgänge stört, haben Blutdruckschwankungen in dieser Situation jedoch große Bedeutung, weil sie jetzt die Hirndurchblutung direkt verändern können.
Dies hat in der Klinik überragende Bedeutung, da durch die Narkosemittel, z.B. anläßlich der operativen Dekompression bei einem epiduralen Hämatom, Blutdruckschwankungen induziert werden können. So ist das Halothan für seinen blutdrucksenkenden Effekt bekannt. In diesem Zusammenhang er-

schien uns das Ketamin besonders interessant, da es über einen blutdrucksteigernden Effekt verfügt (JUNGER, SCHORER, TEICHMANN und UNSELD 30 (1973)).

Wir gingen von folgenden Fragestellungen aus:

1. Wie verhält sich der IPP bei Ketamingabe unter normotonem und akut gesteigertem intrakraniellen Druck ?
2. Wie verhalten sich die Hirnfunktionen bei Ketamingabe unter normotonem und akut gesteigertem intrakraniellen Druck ?
3. Welche Rolle spielt die Cushing-Antwort zur Aufrechterhaltung der Hirnfunktionen ?
4. Stellt der akut gesteigerte intrakranielle Druck eine Kontraindikation für Ketamin dar ?

2. Material und Methoden

2.1 Material

Nach 15 Vorversuchen zur technischen Erprobung und Eichung der Meßgeräte wurden für 5 Versuchsserien insgesamt 52 erwachsene, gesunde Katzen mit einem mittlerem Gewicht von 3100 g (2000 - 4200 g) verwendet. Die Versuchstiere waren frei von äußerlich erkennbaren Infektionskrankheiten. Wir haben Katzen als Versuchstiere aus folgenden Gründen gewählt:

a. Die Katze ist in der internationalen Literatur als Versuchstier eingebürgert und daher gut standardisiert; die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen anderer Untersucher ist damit gewährleistet.

b. Die Katze ist ein sehr zähes Versuchstier, das den Anforderungen unseres Versuchsablaufs am ehesten gewachsen

war und ist ein relativ billiges Versuchstier; Serienversuche wie die unsrigen stießen bei teurerem Tiermaterial auf Schwierigkeiten finanzieller und organisatorischer Art.

c. Die Seitenventrikel der Katze sind nach Deutung eines topographischen Atlasses mit einem stereotaktischen Gerät genau punktierbar.

2.2 Methoden

2.2.1 Allgemeine Versuchsbeschreibung.

Alle Versuchsserien hatten folgenden Ablauf gemeinsam:

- Lagerung der Tiere auf einem Heizkissen mit kontinuierlicher rektaler Temperaturmessung zur Erhaltung einer Isothermie (36 - 37° C).
- Applikation eines Barbiturates (Nembutal i.m. 40 mg/kg.)
- Einführung von Kathetern (Braun Nr. 2) in die linke und rechte Femoralvene und -arterie. Der arterielle und zentralvenöse Mitteldruck wurde über einen Statham-Druckumwandler auf einem Polyphysiographen registriert.
- Anlegung von subkutanen Nadelelektroden zur kontinuierlichen EKG-Registrierung (Einthovensche Ableitungen).
- Intubation nach Relaxation mit Alloferin (2mg/kg) und mechanische Beatmung (Beatmungsgerät: Braun, Modell nach Schuler).
- Die Blutgase wurden laufend kontrolliert und die Beatmung ggf. korrigiert.
- Freilegung der Schädelkalotte samt Entfernung des Periosts.
- Anlegung von Schraubelektroden an definierten Ableitpunkten (fronto-dorsal paramedian) zur kontinuierlichen Ableitung des Elektrokortikogramms.
- Anlegung von Bohrlöchern zur Punktion des Ventrikel- und

Subarachnoidalraumes.

- Punktion eines Seitenventrikels mit Hilfe eines stereotaktischen Gerätes nach der von Pappenheim entwickelten Methode. Das Bohrloch wurde mit Histoacryl abgedichtet; über ein Y-Stück war die Kanüle mittels Polyäthylenschläuchen an einem Statham-Druckumwandler und an einer Dauerinfusionspumpe angeschlossen; Registrierung auf den Polyphysiographen.
- Punktion der Cisterna magna und
- Punktion des subarachnoidalen Raumes, beide Kanülen waren an Dauerinfusionspumpen und an Statham-Druckumwandler angeschlossen.
- An der seitlichen Schädelkalotte wurde eine kleine Trepanation durchgeführt, die einen schrägverlaufenden Kanal ergab, in den epidural ein Ballonkatheter eingeführt wurde. Der Kanal wurde mit Histoacryl abgedichtet und mit Zahnzement überschichtet, um eine starre Trennung von intra- und extrakraniellem Raum zu gewährleisten.

Es wurden nur Versuche ausgewertet, bei denen die oben beschriebenen vorbereitenden Maßnahmen ohne Komplikationen (Blutungen, Intubationsschwierigkeiten, unsichere Lage der intraventrikulären Druckabnehmerkanüle etc.) verlaufen waren. Außerdem überzeugten wir uns anhand des Elektrokortikogramms, daß die Hirnfunktionen keine Störungen aufwiesen.

2.2.2 Einteilung des Elektrokortiogramms.

Zur Beurteilung des Verlaufs von Störungen der Hirnfunktionen wurde das Elektrokortikogramm in vier Stadien eingeteilt; eine solche einfache Stadieneinteilung soll später mit den aktuellen Perfusionsdrucken in Beziehung gesetzt

werden.

2.2.2.1 Stadium I

Normales dysrhythmisches Bild (vorherrschend Alpha-Rhythmus (8-12/sec.).

2.2.2.2 Stadium II

Leichte Allgemeinveränderungen d.h. Frequenzverlangsamung (Erhöhung des Theta-Wellen-Anteils, Abnahme des Alpha-Anteils).

2.2.2.3 Stadium III

Vorherrschende Delta-Aktivität. Kurzzeitige isoelektrische Perioden. Burst-Komplexe.

2.2.2.4 Stadium IV

Nullinien, keine erkennbare kortikale Aktivität.

2.2.3 Morphologische Kontrolle.

Nach Beendigung der Versuche wurden die Gehirne samt Hirnstamm ektomiert und auf makroskopisch sichtbare Veränderungen hin untersucht. Besonders wichtig war es für uns, festzustellen, ob die Druckabnehmerkanülen richtig gelegen hatten und ob sie Blutungen im umgebenden Gewebe verursacht hatten.

2.2.4 Einteilung der Gruppen.

2.2.4.1 Erste Versuchsserie (n=13) (Kontrollgruppen).

Nach den oben beschriebenen vorbereitenden Maßnahmen (mit Ausnahme der Ballon-Katheter-Einpflanzung) wurden zunächst nach Einstellung eines steady-state Ketamin in Dosierungen von 4 mg/kg (7 Katzen) und 10 mg/kg (5 Katzen) intravenös

appliziert. Die Dosierungen wurden nach Literaturangaben ausgewählt; sie sollen eine eventuelle Dosisabhängigkeit zeigen.
Diese Serie sollte unseren Untersuchungen als Basisgruppe dienen; ihre Ergebnisse werden mit denen der übrigen Serien verglichen.
Registriert und ausgewertet wurden:
2.2.4.1.1 Verlauf des Blutdrucks.
2.2.4.1.2 Verlauf der Hirndrucke.
2.2.4.1.3 Der Verlauf des Perfusionsdruckes wurde errechnet.

2.2.4.2 Zweite Versuchsserie (n=11)

Hier wurde zusätzlich zur ersten Serie der Ballon-Katheter wie oben beschrieben epidural eingelegt. Dieser Vorgang war nicht ganz unproblematisch, da es galt, unerwünschte Nebeneffekte zu verhindern. Diese Nebeneffekte können durch eine geringe Massenverschiebung des Gehirns auftreten, hervorgerufen durch das Einlegen des Katheters; sie hätten durch Überlagerungen unsere Ergebnisse verfälschen können. Auskunft über solche Nebeneffekte durch den operativen Vorgang an sich gab uns die genaue Beobachtung der Elektrokortikogramm-, Blutdruck- und Hirndruckschreibgeräte. Auftreten von Herdschädigungszeichen oder plötzliche Blutdruckanstiege durch Hirnverdrängungen (Cushing-Reflex) zu einem solchen Zeitpunkt zwangen uns zum Abbruch des Versuchs, da die Ergebnisse nicht verwertbar gewesen wären. Nachdem der Trepanationskanal sicher abgedichtet war, wurde nun der Ballon des Katheters langsam so stark mittels einer Spritze aufgeblasen, bis deutliche Zeichen einer Herdschädigung im Elektrokortikogramm sichtbar wurden. Nach Eintreten eines steady state, erfolgte die Applikation von Ketamin i.v. in Dosierungen von 4 mg/kg (5 Katzen) und 10 mg/kg (6 Katzen).

Ein steady state nahmen wir dann an, wenn keine Progredienz der Elektrokortikogrammverschlechterung mehr feststellbar war und der Blutdruck keine Veränderung mehr zeigte. Registriert und ausgewertet wurden:

2.2.2.4.1 Verlauf des Blutdrucks.

2.2.2.4.2 Verlauf der Hirndrucke.

2.2.2.4.3 Der Verlauf des Perfusionsdruckes wurde errechnet.

2.2.4.3 Dritte Versuchsserie (n=2)

Durch eine Dauerinfusionspumpe wurde mit Arterenol i.v. eine kontrollierte Hypertonie erzeugt und auf einen steady state (Applikationsgeschwindigkeit = Abbaugeschwindigkeit + Elimination) eingestellt. Ein steady state nahmen wir dann an, wenn der erhöhte Blutdruck konstant blieb, so daß die applizierte Menge also der Abbaugeschwindigkeit und der Elimination entsprach. In dieser Serie wurde kein Ballon-Katheter eingelegt, da sie als Bezugsgruppe zur 4. Serie dienen soll. Ketamin wurde in Dosierungen von 4 mg/kg (2 Katzen) gegeben. Registriert und ausgewertet wurden:

2.2.4.3.1 Verlauf des Blutdrucks.

2.2.4.3.2 Verlauf der Hirndrucke.

2.2.4.3.3 Der Verlauf des Perfusionsdruckes wurde errechnet.

2.2.4.4 Vierte Versuchsserie (n=2)

Wie bei Serie 3 wurde eine Hypertonie erzeugt. Akut gesteigerter Hirndruck wurde durch den Ballon-Katheter wie beschrieben erzeugt. Nach Auftreten von Herdschädigungen im Elektrokortikogramm wurde Ketamin in Dosierungen von 4 mg/kg appliziert. Registriert und ausgewertet wurden:

2.2.4.4.1 Verlauf des Blutdrucks.

2.2.4.4.2 Verlauf der Hirndrucke.

2.2.4.4.3 Der Verlauf des Perfusionsdruckes wurde errechnet.

2.2.5 Statistische Auswertung.

Verwendet wurde der WILCOXON-Test, da kein Vorwissen über den Verteilungstyp der Meßwerte bestand. Die Verwendung des t-Testes erschien uns nicht angezeigt, da der t-Test nur angewendet werden darf, wenn bekannt ist, daß die Meßwerte einer Normalverteilung entstammen. Meßvariable waren die Drucke zum Zeitpunkt unmittelbar vor und 15 sec.nach Ketamin-Applikation oder die Druckabfälle der einzelnen Gruppen.
Der WILCOXON-Test unterscheidet zwischen Null-Hypothese und Alternativ-Hypothese. Null-Hypothese bedeutet, daß die Unterschiede zwischen den Gruppen oder beiden verschiedenen Zeitpunkten zufälliger Natur sind; Alternativ-Hypothese besagt, daß die Unterschiede systematischer Natur sind. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit erster Art von 5% festgelegt.

3. Ergebnisse

Die in diesem Kapitel angegebenen Werte sind die arithmetischen Mittelwerte aus den Ergebnissen der einzelnen Experimente. Die Standardabweichungen sind den Tabellen zu entnehmen. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf Ausgangswert = 100%.

3.1 Kontrollgruppen

3.1.1 Gruppe I (4 mg/kg)

3.1.1.1 Verhalten des Blutdrucks arteriell.

Der arterielle Blutdruck betrug bei dem Kollektiv 124,1 mm Hg. Sofort nach intravenöser Applikation von Ketamin kam es zu einem geringen Blutdruckanstieg, mit einem Maximum bei 5 sec. post injektionem auf 128,1 mm Hg. Ein steiler Abfall

schloß sich an, das Blutdruckminimum war nach 15 sec. p.i. erreicht und betrug im Mittel 91,7 mm Hg. Es ergibt sich also ein maximaler absoluter Abfall von 32,4 mm Hg, welches 26,1% relativen Abfalls entspricht. Es folgte ein allmählicher Anstieg, das Ausgangsniveau wurde nicht mehr erreicht; 180 sec. p.i. betrug der Blutdruck 103,8 mm Hg.

3.1.1.2 Verhalten des Blutdrucks zentralvenös.

Der zentralvenöse Druck betrug im Mittel vor der Ketamin-Applikation 1,6 mm Hg. 15 sec. p.i. war er auf 2,5 mm Hg angestiegen. Das entspricht einem absoluten Anstieg um 0,9 mm Hg = 56,3%.

3.1.1.3 Verhalten der Hirndrucke.

Die Hirndrucke wurden unterteilt in supratentorielle und infratentorielle Drucke. Supratentoriell nannten wir den Druck im Seitenventrikel bzw. den subarachnoidalen Druck; infratentoriell den suboccipitalen Druck.
Der supratentorielle Druck lag vor der Ketamin-Applikation bei 18,0 mm Hg, er stieg leicht um 3,7 mm Hg auf 21,7 mm Hg an, sein Maximum war nach 15 -30 sec. p.i. erreicht. Im folgenden sank er allmählich auf einen Bereich etwas oberhalb des Ausgangsniveaus (19,6 mm Hg) ab.
Der infratentorielle Druck stieg von 16,9 mm Hg des Ausgangsniveaus auf 19,6 mm Hg nach 15 sec. p.i. Sein Anstieg um 15,6% war damit geringer als der Anstieg des supratentoriellen Drucks um 20,6%. Auch hier erfolgte eine allmähliche Rückkehr auf einen Bereich etwas oberhalb des Ausgangsniveaus. 180 sec. p.i. betrug der Druck 17,6 mm Hg.

3.1.1.4 Verhalten der Perfusionsdrucke.

Entsprechend den Hirndrucken wurden auch die Perfusions-

drucke in supra- und infratentorielle unterteilt. Der supratentorielle Druck lag vor Ketamin-Applikation bei 106,1 mm Hg und stieg zunächst bis 5 sec. p.i. leicht auf 108,6 mm Hg an. Es folgte ein rapider Abfall, nach 15 sec. p.i. lag das Minimum bei einem Wert von 73,6 mm Hg. Das entspricht einem Abfall um 32,5 mm Hg bzw. 30,6%. Der Druck stieg nur langsam wieder an und erreichte sein Ausgangsniveau nicht mehr. (180 sec. p.i. betrug er 85,0 mm Hg). Der infratentorielle Druck verlief genau parallel dazu: sein Ausgangswert lag bei 107,3 mm Hg. Bis 5 sec. p.i. stieg er leicht auf 110,4 mm Hg an und fiel dann rapide auf 72,1 mm Hg ab. Das Minimum war nach 15 sec. p.i. erreicht und betrug 32,8% des Ausgangswertes = 35,2 mm Hg. Es schloß sich ein langsamer Anstieg ohne Erreichen des Ausgangsniveaus an. 180 sec. p.i. betrug der Druck 86,3 mm Hg.

3.1.1.5 Graphik s.S. 68

3.1.1.6 Tabelle s.S. 69

3.1.1.7 Original s.S.79 und 80

3.1.2 Gruppe II (10 mg/kg)

3.1.2.1 Verhalten des Blutdrucks arteriell.

Der arterielle Blutdruck betrug bei dem Kollektiv 94,6 mm Hg. Sofort nach der intravenösen Applikation von 10 mg/kg Ketamin erfolgte ein Blutdruckabfall, das Minimum lag bei 15 sec. p.i. und betrug 49,0 mm Hg. Das entspricht einer Differenz von 45,6 mm Hg und einem prozentualen Abfall von 48,2%. Der Blutdruckabfall war damit fast doppelt so stark ausgeprägt wie bei der entsprechenden Gruppe mit der Dosierung von 4 mg/kg (26,1%). Im folgenden zeigte sich ein langsamer Blutdruckanstieg auf einen Bereich knapp unterhalb des Aus-

gangsniveaus. 180 sec. p.i. betrug der Druck 76,8 mm Hg.

3.1.2.2 Verhalten des Blutdrucks zentralvenös.

Der zentralvenöse Blutdruck lag vor der Ketamin-Applikation bei 1,3 mm Hg. Bereits nach 5 sec. p.i. war er auf 3,2 mm Hg angestiegen. 15 sec. p.i. lag er bei 3,7 mm Hg. Im folgenden sank er langsam auf 2,4 mm Hg zurück. Der maximale Anstieg war damit erheblich höher (Anstieg = 2,4 mm Hg) als bei der Vergleichsgruppe mit der Ketamindosierung von 4 mg/kg (Anstieg = 0,9 mm Hg).

3.1.2.3 Verhalten der Hirndrucke.

Der supratentorielle Hirndruck lag vor der Ketamin-Applikation bei 26,5 mm Hg. Er zeigte nur schwach ausgeprägte Veränderungen: 5 sec. p.i. stieg er leicht auf 27,5 mm Hg an, fiel dann auf 26,6 mm Hg zurück, um bei 30 sec. p.i. auf 28 mm Hg anzusteigen. Unter Berücksichtigung der apparativen Ungenauigkeiten kann man einen annähernd konstanten Verlauf des supratentoriellen Hirndrucks als Resultat ansehen. Dasselbe gilt für den Verlauf des infratentoriellen Hirndrucks: vor der Applikation von Ketamin lag er bei 30,9 mm Hg, 30 sec. p.i. war er auf 28,8 mm Hg abgesunken. Danach stieg er langsam auf die Werte des Ausgangsniveaus.

3.1.2.4 Verhalten der Perfusionsdrucke.

Der supratentorielle Druck lag vor Ketamin-Applikation bei 70,0 mm Hg; bei 5 sec. p.i. war er rapide auf 56,7 mm Hg abgesunken, bei 15 sec. p.i. betrug er 22,4 mm Hg. Das entspricht einer absoluten maximalen Differenz von 47,6 mmHg = 68% relativer Abfall. Die Größe des Abfalls war damit mehr als doppelt so hoch wie bei der Kontrollgruppe I (Ketamin = 4 mg/kg; Abfall = 30,6%). Es erfolgte ein lang-

samer Anstieg bis auf 50,4 mm Hg bei 180 min. p.i. Der infratentorielle Druck sank ebenso von 63,7 mm Hg des Ausgangswertes auf 18,6 mm Hg bei 15 sec. p.i. Die absolute maximale Differenz beträgt 45,1 mm Hg = 70,8% relativer Abfall, ein Wert, der ebenfalls mehr als doppelt so hoch ist wie der entsprechende bei Gruppe I (Abfall = 32,8%). Auch hier schloß sich ein langsamer Wiederanstieg an, der 180 sec. Wert lag bei 45,6 mm Hg.

3.1.2.5 Graphik s.S. 70
3.1.2.6 Tabelle s.S. 71
3.1.2.7 Original s.S. 81 und 82

3.2 Gruppe III (Ketamin = 4 mg/kg)

3.2.1.1 Verhalten des Blutdrucks arteriell.

Der arterielle Blutdruck betrug im Mittel 126,4 mm Hg vor der Ketamin-Applikation. Sofort nach Injektion kam es zu einem leichten Blutdruckanstieg mit einem Maximum bei 5 sec. p.i. = 129,2 mm Hg. Es folgte ein Blutdruckabfall, das Minimum lag bei 15 sec. p.i. und betrug 96,0 mm Hg. Das entspricht einer Differenz von 30,4 mm Hg = 24,1% relativen Abfalls. Der Blutdruck stieg langsam und kontinuierlich wieder an und erreichte bei 180 sec. p.i. 120,6 mm Hg.

3.2.1.2 Verhalten des Blutdrucks zentralvenös.

Vor der Applikation von Ketamin betrug der zentralvenöse Druck 2,5 mmHg. Er blieb während des gesamten Beobachtungszeitraumes unverändert.

3.2.1.3 Verhalten der Hirndrucke.

Der artefiziell gesteigerte supratentorielle Druck betrug im Mittel vor der Ketamin-Applikation 42,2 mm Hg. Bis 5 sec.

p.i. stieg er leicht auf 43,4 mm Hg an, um dann bei 15 sec. p.i. seinen Minimalwert von 34,7 mm Hg zu erreichen. Das entspricht einer Differenz von 7,5 mm Hg = 17,8% relativen Abfalls. Es folgte ein kontinuierlicher Wiederanstieg, bei 60 sec. p.i. hatte der Druck das Ausgangsniveau, auf dem er blieb, wieder erreicht. Der infratentorielle Druck betrug im Mittel, nachdem er artefiziell gesteigert war, vor der Ketamin-Applikation, 64,8 mm Hg. 5 sec. p.i. war er auf 66,6 mm Hg angestiegen. Bei 15 sec. p.i. war er auf 60,7 mm Hg abgefallen. Im Gegensatz zur Gruppe I mit einer Steigerung des infratentoriellen Drucks um 15,6% war hier also der Druck um 6,3% abgefallen. Im folgenden stieg der Druck langsam und kontinuierlich wieder an und erreichte sein Ausgangsniveau bei 90 sec. p.i.

3.2.1.4 Verhalten der Perfusionsdrucke.

Vor der Ketamin-Applikation lag der supratentorielle Perfusionsdruck bei 84,2 mm Hg. Bis 5 sec. p.i. stieg er leicht auf 85,8 mm Hg an, um dann auf 61,3 mm Hg abzufallen, was einer Differenz von 22,8 mm Hg entspricht. Ähnlich wie bei der Kontrollgruppe findet sich also ein Druckabfall um 27,2% (Kontrollgruppe = 30,6%). Danach stieg der Druck wieder an und erreichte bei 180 sec. p.i. den Wert von 80,3 mm Hg.

Der infratentorielle Perfusionsdruck betrug vor der Ketamin-Applikation im Mittel 61,6 mm Hg. Bis 5 sec. p.i. stieg er leicht auf 62,6 mm Hg an. Es schloß sich ein Abfall an, der minimale Wert lag bei 15 sec. p.i. und betrug 35,3 mm Hg. Das entspricht einer Differenz von 26,3 mm Hg = 42,7% relativer Abfall. Der relative Abfall ist damit erheblich größer als der des supratentoriellen Druckes. Der infratentorielle Druck stieg langsam und kontinuierlich wieder an und er-

reichte bei 180 sec. p.i. den Wert von 54,8 mm Hg.

3.2.1.5 Graphik s.S. 72
3.2.1.6 Tabelle s.S. 73
3.2.1.7 Original s.S. 83 und 84

3.2.2 Gruppe IV (Ketamin = 10 mg/kg)

3.2.2.1 Verhalten des Blutdrucks arteriell.

Der arterielle Blutdruck lag vor der Ketamin-Applikation bei 148,7 mm Hg. Bis 5 sec. p.i. stieg er leicht auf 156,2 mm Hg an. Es folgte ein rapider Abfall; der Minimalwert lag bei 15 sec. p.i. und betrug 101,3 mm Hg. Das entspricht einer Differenz von 47,4 mm Hg = 31,9% relativer Abfall, der damit ausgeprägter als in der entsprechenden Gruppe mit Ketamin = 4 mg/kg (relativer Abfall = 24,1%) und schwächer als in der Kontrollgruppe II (relativer Abfall = 48,2%) war. Der arterielle Blutdruck stieg langsam und kontinuierlich wieder an und erreichte bei 180 sec. p.i. den Wert von 145,3 mm Hg.

3.2.2.2 Verhalten des Blutdrucks zentralvenös.

Der zentralvenöse Druck stieg von 1,2 auf 2,1 mm Hg bei 15 sec. p.i. Im Vergleich zur Gruppe III (Ketamin = 4 mg/kg) zeigte die Größe des Anstiegs damit eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit, wie sie sich auch schon beim Vergleich der Gruppen I und II ergeben hatte. Der zentralvenöse Druck sank langsam und kontinuierlich wieder ab und hatte bei 180 sec. p.i. den Ausgangswert von 1,2 mm Hg wieder erreicht.

3.2.2.3 Verhalten der Hirndrucke.

Der supratentorielle Hirndruck lag vor der Ketamin-Applikation bei 59,8 mm Hg, er stieg bis 5 sec. p.i. leicht auf 60,3 mm Hg an. Es folgte ein Hirndruckabfall mit einem

minimalen Wert bei 15 sec. p.i. von 54,0 mm Hg. Das entspricht einer absoluten Differenz von 5,8 mm Hg und einer relativen von 9,7%. Diese Werte liegen damit erheblich unter denen der Gruppe III (Ketamin = 4 mg/kg), wo der relative Abfall 17,8% betrug. Der Druck stieg wieder an und erreichte bei 90 sec. p.i.seinen Ausgangswert. Nachfolgend ergab sich eine Erhöhung bis auf 74 mm Hg bei 180 sec. p.i. Auf diesem Niveau blieb der Druck stabil.
Der infratentorielle Druck lag vor der Ketamin-Applikation bei 73,5 mm Hg und somit schon um 13,7 mm Hg höher als der Ausgangswert des supratentoriellen Druckes in dieser Gruppe. 15 sec. p.i. hatte er den Wert von 66,5 mm Hg erreicht. Die absolute Differenz beträgt also 7,0 mm Hg = 9,5% relativer Abfall. In dieser Gruppe entsprach der 15 sec. p.i.-Wert nicht dem maximalen Abfall. Der Druck sank noch geringfügig ab, betrug bei 30 sec. p.i. 65,8 mm Hg, bei 120 sec. p.i. 63,8 und bei 180 sec. p.i. 65,0 mm Hg, wo er stabil blieb.

3.2.2.4 Verhalten der Perfusionsdrucke.

Der supratentorielle Perfusionsdruck betrug vor der Ketamin-Applikation im Mittel 88,9 mm Hg. Bis 5 sec. p.i. stieg er leicht auf 95,5 mm Hg an. Es schloß sich ein rapider Abfall auf 47,3 mm Hg bei 15 sec. p.i. an. Diese maximale Differenz beträgt 41,6 mm Hg = 46,8% und liegt damit erheblich höher als in der entsprechenden Gruppe III mit einer Ketamindosierung von 4 mg/kg (maximaler Abfall = 27,2%). Der Druck stieg langsam und kontinuierlich wieder an und erreichte bei 180 sec. p.i. den Wert von 71,3 mm Hg. Der infratentorielle Perfusionsdruck hatte 75,2 mm Hg als Ausgangswert, 5 sec. p.i. betrug der Druck 82,8 mm Hg, nachfolgend sank er rapide ab und erreichte 15 sec. p.i. den minimalen

Wert von 34,8 mm Hg. Der Druckabfall beträgt somit 40,4 mm Hg = 53,7%. Er ist also ausgeprägter als der Abfall des supratentoriellen Druckes und als der Abfall des infratentoriellen Druckes in der Gruppe III (Ketamin = 4 mg/kg). Es erfolgte ein langsamer und kontinuierlicher Anstieg; 180 sec. p.i. betrug der Druck 76,9 mm Hg.

3.2.2.5 Graphik s.S. 74
3.2.2.6 Tabelle s.S. 75
3.2.2.7 Original s.S. 85 und 86

3.3 Ketamin bei Hypertension

3.3.1 Gruppe V (Ketamin = 4 mg/kg)

3.3.1.1 Verhalten des Blutdrucks arteriell.

Der durch Arterenol erhöhte Blutdruck befand sich vor der Ketamin-Applikation im steady state und betrug 173,0 mm Hg. 5 sec. p.i. war er auf 149 mm Hg abgesunken, 15 sec. p.i. lag er nur noch bei 113,5 mm Hg. Dieser rapide Abfall betrug also 59,5 mm Hg oder 34,4%, der Wert liegt deutlich höher als in den Gruppen mit gleicher Dosierung: Gruppe I = 26,1% und Gruppe III = 24,1%. Es schloß sich ein im Vergleich zu den anderen Gruppen zügiger Wiederanstieg an, bereits nach 60 sec. p.i. war der Ausgangswert wieder erreicht.

3.3.1.2 Verhalten des Blutdrucks zentralvenös.

Der zentralvenöse Druck lag vor der Ketamin-Applikation bei 0,75 mm Hg, bereits 5 sec. p.i. war er auf 1,6 mm Hg angestiegen, bei 15 sec. p.i. betrug er 2,9 mm Hg. Bis 30 sec. p.i. war er wieder auf 1,2 mm Hg abgesunken. Auf diesem Niveau blieb er während der gesamten Beobachtungsdauer.

3.3.1.3 Verhalten der Hirndrucke.

Der supratentorielle Hirndruck zeigte nur sehr geringe Veränderungen: vor der Ketamin-Applikation betrug er im Mittel 12,4 mm Hg, stieg dann bei 5 sec. p.i. auf 13,8 mm Hg an und lag bei 15 sec. p.i. bei 12,6 mm Hg, von wo er bei 30 sec. p.i. leicht auf 13,9 mm Hg anstieg; auf diesem Niveau blieb er während der gesamten Versuchsdauer.
Der infratentorielle Hirndruck lag vor der Ketamin-Applikation bei 20,5 mm Hg; 5 sec. p.i. war er auf 24,7 mm Hg angestiegen. Es folgte ein geringer Abfall auf 21,5 mm Hg bei 15 sec. p.i., auf 20,8 mm Hg bei 120 sec. p.i. und auf 20,5 mm Hg bei 180 sec. p.i..

3.3.1.4 Verhalten der Perfusionsdrucke.

Der supratentorielle Perfusionsdruck betrug vor der Ketamin-Applikation 160,6 mm Hg, er sank sofort bei Injektion ab und betrug 5 sec. p.i. 135,3 mm Hg und 15 sec. p.i. 100,9 mm Hg. Das entspricht einer Differenz von 59,7 mm Hg bzw. 37,2%. Der Perfusionsdruck stieg langsam wieder an und erreichte 120 sec. p.i. wieder sein Ausgangsniveau. Der infratentorielle Perfusionsdruck verlief annähernd parallel dazu, sein relativer Abfall betrug 39,5%.

3.3.1.5 Graphik s.S. 76
3.3.1.6 Original s.S. 87 und 88

3.3.2 Gruppe VI (Ketamin = 4 mg/kg; Erzeugung eines akut gesteigerten intrakraniellen Drucks)

3.3.2.1 Verhalten des Blutdrucks arteriell.

Der Blutdruck im steady state nach Hirndrucksteigerung und vor Ketamin-Applikation betrug 185,5 mm Hg. 15 sec. p.i.

war er auf 140 mm Hg abgesunken, was einem Abfall um 45 mm Hg bzw. 24,3% entspricht. Der Blutdruck stieg kontinuierlich wieder an und erreichte sein Ausgangsniveau nach 180 sec. p.i. wieder.

3.3.2.2 Verhalten des Blutdrucks zentralvenös.

Der zentralvenöse Druck stieg von 3 mm Hg (Ausgangswert) auf 7 mm Hg nach 5 sec. p.i. Seine Steigerung ist damit erheblich höher als in der Gruppe V.

3.3.2.3 Verhalten der Hirndrucke.

Der supratentorielle Hirndruck sank von 84 mm Hg des Ausgangswertes auf 74 mm Hg nach 15 sec. p.i. Sein Abfall beträgt somit 10 mm Hg = 11,9%. Im folgenden stieg er langsam wieder an, sein Wert betrug nach 180 sec. p.i. 77,5 mm Hg. Der infratentorielle Hirndruck fiel von 72 mm Hg des Ausgangswertes auf 69, 5 mm Hg nach 5 sec. p.i. . Der relative Abfall ist damit weit geringer als der Abfall des supratentoriellen Drucks, 120 sec. p.i. wurde das Ausgangsniveau wieder erreicht.

3.3.2.4 Verhalten der Perfusionsdrucke.

Der supratentorielle Perfusionsdruck fiel von 101,5 mm Hg des Ausgangswertes auf 66 mm Hg nach 15 sec. p.i.. Sein Abfall beträgt also 35,5 mm Hg = 34,9%, ist somit geringer als in der Gruppe V. Der Druck erreichte sein Ausgangsniveau nach 60 sec. p.i. und stieg im Folgenden noch weiter an. Nach 180 sec. p.i. betrug 111,0 mm Hg.
Der infratentorielle Perfusionsdruck fiel von 113,5 mm Hg des Ausgangswertes auf 70,5 mm Hg nach 15 sec. p.i.. Sein relativer Abfall lag also bei 37,9% und damit nur gering

höher als der des supratentoriellen Drucks. Der infratentorielle Druck stieg langsamer wieder an als der supratentorielle. Das Ausgangsniveau wurde nach 180 sec. p.i. wieder erreicht.

3.3.2.5 Graphik s.S. 77
3.3.2.6 Orginial s.S. 89 und 90

3.4 Zusammenfassung.

Tabelle 5: Maximale Veränderungen aller Gruppen s.S. 78

3.5 Elektrokortikogramm in Beziehung zum aktuellen Perfusionsdruck.

Die Auswertung der elektrokortikographischen Bilder ergab folgendes:
In dem von uns gewählten Beobachtungszeitraum (wenige Sekunden vor bis 180 Sekunden nach Ketamin-Applikation) erfolgten nur geringe Veränderungen (allenfalls Frequenzabnahme) der Hirnstromkurven. Bei der experimentellen Kompression des supratentoriellen Raumes zeigte sich nach einigen Minuten eine rapide Verschlechterung im Elektrokortikogramm. Wurde der arterielle Druck durch Arterenol-Infusion massiv angehoben, erfolgte (ebenfalls nach einigen Minuten) eine deutliche Verbesserung (d.h. Frequenzzunahme) des Zustandsbildes, vorausgesetzt, daß die cerebrale Hypoxie durch die Kompression nicht zu lange gedauert und einen irreversiblen Schaden gesetzt hatte.
Bezogen auf einen längeren Beobachtungszeitraum ergab sich also eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe der Perfusionsdrucke und den entsprechenden elektrokortikogra-

phischen Zustandsbildern. Da wir uns vornehmlich mit den aktuellen Perfusionsdruckveränderungen durch Ketamin beschäftigten, ist diese Beobachtung, auf die im Kapitel 4.2 noch näher eingegangen wird, als Nebenbefund dieser Untersuchung anzusehen.

3. Morphologische Befunde.

Die autoptischen Befunde ergaben neben der Kontrolle der Lage der Druckabnehmerkanüle in etwa der Hälfte der Fälle Blutungen im Hirnstammbereich (Abb. 1 und 2) und im Marklager der Seite, auf der der epidurale Ballon gelegen hatte (Abb. 2).

Abb. 1 a) Verletzung durch Punktion.
b) Massive Hirnstammblutung.

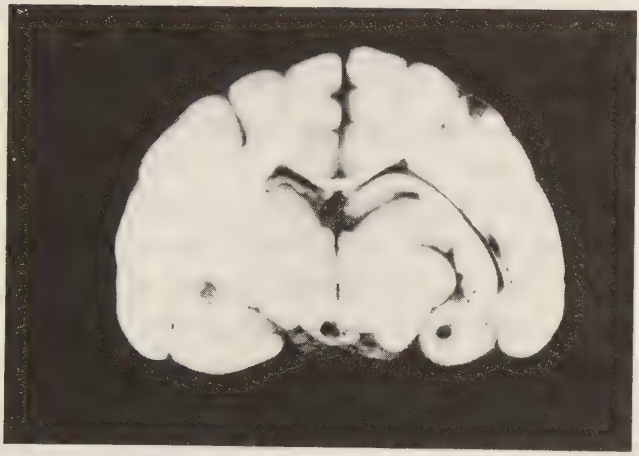


Abb. 2 a) Rindennahe Blutung auf der direkt komprimierten Seite.

b) Blutungen im oberen Hirnstamm (Herniationsfolge).

4. Diskussion.

4.1 Vergleich der Literatur über Ketamin mit unseren Ergebnissen.

4.1.1 Ketamin und Kreislauf.

VIRTUE, ALANIS, MORI, LAFARGUE, VOGEL und METCALF 74 (1967) berichteten über ihre Untersuchungen mit dem Phencyclidinderivat Cl-581 (Ketamin). Bei gesunden normovolämischen, nicht jedoch bei hypovolämischen Hunden stellten sie einen Anstieg des Blutdrucks fest. Adrenalin erhöhte in beiden Gruppen den Blutdruck. Bei freiwilligen Versuchspersonen wurde eine rapide Erhöhung des Blutdrucks, der Frequenz und des Herzminutenvolumens gefunden. Der periphere Widerstand

zeigte nur geringe Veränderungen. Atemfrequenz und Atemvolumen waren ebenso wie die Reaktion auf 5%iges CO_2 in der Atemluft unverändert.

DOWDY und KAYA 7 (1968) stellten in einer tierexperimentellen Arbeit an Hunden eine Verringerung der Frequenz der Barorezeptorenfasern fest, die sie auf ein Absinken des Generatorpotentials schließen ließen. Darin sahen die Autoren die Ursache für den beobachteten Blutdruckabfall. Die myokardialen Effekte schlossen eine antiarrhythmische und eine negativ inotrope Komponente ein.

CHEN 2 (1969) beschrieb Ketamin als eine Substanz mit kataleptischen, analgetischen und anaesthetischen Eigenschaften ohne hypnotische Effekte. "Die Tiefe der Analgesie und der allgemeinen Anaesthesie variiert mit der Spezies: sie ist ausgeprägter bei Menschen, Affen, Katzen, Ratten und Mäusen als bei Tauben, Meerschweinchen, Hunden und Kaninchen. Auch nach wiederholter Applikation tritt kein kumulativer Effekt oder erhöhte Toleranz auf. Ketamin hat für die Erzeugung einer Allgemeinanaesthesie eine breite Dosierungsspanne ohne Erzeugung einer erkennbaren respiratorischen Depression. Unter dem Einfluß von Ketamin ist ein leichter Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz zu beobachten. Der Effekt auf das kardio-vaskuläre System erfolgt vorwiegend über die zentralen regulatorischen Mechanismen. Die schnelle Weiterverteilung von Ketamin vom Hirn in andere Gewebe kann grundsätzlich für die kurzwirkenden anaesthetischen Eigenschaften dieses Pharmakons verantwortlich gemacht werden".

LANGREHR und STOLP 40 (1969) untersuchten den Einfluß von Ketamin auf verschiedene Vitalfunktionen des Menschen. Sie fanden einen leichten Anstieg des Blutdrucks und des Herz-

minutenvolumens und der Herzfrequenz und keine myokardiale Depression. Es zeigten sich keine Veränderungen der CO_2-Antwortkurve, der Blutgaswerte und des Blutzuckers; die pharyngealen und laryngealen Reflexe waren intakt. Kreislaufanalytische Untersuchungen bei Anwendung von Ketamin an Menschen wurden von KREUSCHER und GAUCH 32 (1969) unternommen. Die kardiovaskulären Effekte des Ketamin wurden nach zwei verschiedenen Methoden (Broemser-Ranke und Steward-Hamilton) gemessen. Beim Menschen ergaben sich 5 Minuten nach der Applikation von 1,5 mg/kg Ketamin Anstiege des systolischen Druckes um 26%, der Herzfrequenz um 38%, des venösen Blutdrucks um 62%, des Herzminutenvolumens um 74% und des Volumenelastizitätsmoduls um 24%. Der periphere Widerstand sank um 26%.

SZAPPANYOS, G., BEAUMANOIR, A., GEMPERLE, G., GEMPERLE, H. und MORET, P. 67 (1969) untersuchten verschiedene Parameter des kardiovaskulären und des zentralen Nervensystems. Sie stellten folgende Eigenschaften des Ketamin fest: starker analgetischer Effekt, deutliche Abnahme des Druckes im linken Ventrikel und in der Aorta, Ansteigen des Herzschlagvolumens, Zunahme des Herzvolumens, Abfall des peripheren Widerstandes, Abnahme der Koronardurchblutung, Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und eine Vasodilatation. Die Sauerstoffsättigung, der pH und der pCO_2 im arteriellen Blut änderten sich nicht signifikant. Eine direkte Wirkung auf das Herz konnte nicht festgestellt werden. Im EEG von Katzen und Affen fanden sich Zeichen konvulsiver Aktivität bei Dosen von 6-10 mg/kg Ketamin.

TRABER und WILSON 89 (1969) untersuchten die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Reaktion auf Ketamin.

Die Autoren blockierten bei Hunden das sympathische Nervensystem durch Epiduralanaesthesie und stellten fest, daß unter diesen Bedingungen keine der bekannten sympathomimetischen Reaktionen (Erhöhung der Herzfrequenz, des peripheren Widerstandes etc.) bei Dosierungen von 5 mg/kg auftraten. Höhere Dosen (10-20 mg/kg) verursachten kardiovaskuläre Depression. Die Autoren schlossen daher, daß Ketamin durch einen Angriffspunkt am sympathischen Nervensystem "kardiovaskuläre Stimulationen" hervorruft.

LENNARTZ, ZINDLER und HERPFER 41 (1970) führten Messungen der Herz- und Kreislaufdynamik an der Katze durch. Sie fanden keinen Anhalt für eine Katecholaminfreisetzung durch Ketamin . Dosen von 3 und 10 mg/kg verursachten eine Herz- und Kreislaufdepression. Auch nach Blockade der sympathischen ß-Rezeptoren blieb die Pulsfrequenz nach Injektion von Ketamin unverändert. Die Kontraktilität des Herzens, gemessen an dp/dt max. systolisch nahm nach Injektion von 1 mg/kg Ketamin nicht zu. Der systolische Druck im linken Ventrikel und der periphere Blutdruck blieben unbeeinflußt.

TRABER, WILSON und PRIANKO 70 (1970) wiesen in einer tierexperimentellen Arbeit an Hunden nach, daß die Reaktion auf Ketamin durch Hexamethonium geblockt werden konnte. Die Autoren sahen ihre früheren Ergebnisse 89 bestätigt, daß Ketamin keine direkte sympathomimetische Wirkung hat. In weiteren Untersuchungen 69 (1970) wurde der Effekt einer ß-Rezeptoren-Blockade auf die kardiopulmonale Reaktion auf Ketamin gemessen. Der Anstieg des arteriellen Blutdrucks, des Herzminutenvolumens und der Herzfrequenz wurde durch kardioselektive (mittels Practolol 2 mg/kg i.v.) oder generelle (mittels Propranolol 0,25 mg/kg i.v.) ß-Rezeptoren-

Blockade nicht beeinträchtigt. Die sympathische Innervation des Herzens und/oder zirkulierende Katecholamine können daher nur eine geringe Rolle in der kardiovaskulären Antwort auf Ketamin spielen.

Dieselben Autoren 72 (1971) stellten fest, daß Phentolamin die Reaktion auf Ketamin abschwächen kann. Dies kann jedoch nicht durch eine alpha-adrenerge Stimulation geschehen, da dann eine Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes hätte beobachtet werden müssen, was nicht der Fall war. Nach Meinung der Autoren enthält die kardiovaskuläre Antwort auf Ketamin eine vasokonstriktorische und vasodilatatorische Komponente.

KETTLER, HELLIGE, HENSEL, MARTEL und BRETSCHNEIDER 31 (1973) untersuchten an intakten Hunden unter N_2O/O_2-Beatmung die hämodynamischen Veränderungen, die Koronardurchblutung und den O_2-Verbrauch des linken Ventrikels 5 Minuten nach i.v. Injektion von 5 mg/kg Ketamin. Die Ergebnisse wurden mit den Werten in Halothannarkose und Neuroleptanalgesie verglichen. Die Herzfrequenz, der Aortendruck, dp/dt max. und peripherer Widerstand lagen unter Ketaminnarkose erheblich höher als unter Halothan oder NLA. Die HZV-Werte lagen zwischen denen von Halothan und der NLA. Die HZV-Erhöhung unter Ketamin beruht vornehmlich auf dem Frequenzanstieg. Der O_2-Bedarf des linken Ventrikels lag erheblich über den Werten anderer Narkoseformen. Die Untersucher geben eine eingeschränkte Koronarreserve als relative Kontraindikation für Ketamin an.

Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Narkotika auf das Herz unternahm FISCHER 10 (1973). Die am Herz-Lungen-Präparat der Katze gewonnenen Ergebnisse zeigten, daß Hexobarbital, Thalamonal, Halothan

und Ketamin einen direkt negativ inotropen und einen direkt negativ chronotropen Myokardeffekt besitzen. Besonders beim Ketamin muß zwischen indirekt positv inotropen und chronotropen, nerval oder humoral ausgelösten Effekten und der direkt negativ inotropen und chronotropen Myokardeigenwirkung unterschieden werden.

GETHMANN, FUCHS, KNOLL, SPIECKERMANN und BRETSCHNEIDER 12 (1973) untersuchten in Experimenten an Hunden das Verhalten der energiereichen Phosphate PKr und ATP im Myokard des linken Ventrikels während normothermer Ischämie unter Ketaminnarkose nach Prämedikation nach Neostigmin. Der Zerfall der energiereichen Phosphate nach Kardioplegie unter hyperthermer Ischämie für Ketamin wurde analysiert. Durch Neostigmingabe konnte eine Pulsbeschleunigung unter Ketaminnarkose verhindert werden, die Hypertension blieb unbeeinflußt. Die Ischämietoleranz war bei diesen Untersuchungen im Vergleich zu Kontrollversuchen um den Faktor 3 verlängert. Durch Kardioplegie und Hypothermie konnte die t-ATP auf 280 Minuten verlängert werden und war nicht signifikant unterschiedlich von Kontrolluntersuchungen in Halothannarkose. Der Autor hält aufgrund dieser Befunde einen Einfluß von Ketamin auf den intermediären Stoffwechsel des Herzens für unwahrscheinlich.

HENSEL, BRAUN, KETTLER, KNOLL, MARTEL, PASCHEN und BRETSCHNEIDER 22 (1973) fanden keinen signifikanten Anstieg der Katecholamine unter Ketaminnarkose. Der renale Gefäßwiderstand war unverändert. Am Myokard wirkte Ketamin negativ inotrop. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse schließen die Autoren eine direkte oder indirekte stärkere sympathomimetische Wirkung von Ketamin weitgehend aus. Von MONTEL, STARKE, GÖRLITZ und SCHÜMANN 51 (1972) wurde die

Wirkung von Ketamin auf das adrenerge Nervensystem am isolierten Kaninchenherzen, am isolierten Aortenstreifen des Kaninchens und an der Katze in vivo untersucht. Am Kaninchenherzen änderte Ketamin die spontane Noradrenalin-Abgabe nicht, es vermehrte aber die durch Reizung der Nn. accelerantes hervorgerufene Noradrenalin-Abgabe. Gleichzeitig wurde die Entfernung von infundiertem Noradrenalin gehemmt. Die Freisetzung von Noradrenalin durch Tyramin wurde durch Ketamin vermindert. Am isolierten Aortenstreifen des Kaninchens steigerte Ketamin die durch Noradrenalin ausgelösten Kontraktionen und verminderte die durch Tyramin ausgelösten Kontraktionen. An der narkotisierten Katze potenzierte Ketamin die durch Adrenalin ausgelösten Blutdruck-Pulsfrequenz- und Nickhauteffekte. Es zeigte sich, daß Ketamin zwei entgegengesetzte Wirkungen ausübt: in höheren Konzentrationen vermindert es Kontraktionsamplitude und Schlagfrequenz; in kleineren Konzentrationen aktiviert es das symp. Nervensystem. Die Ergebnisse sprechen nach Ansicht der Autoren dafür, daß Ketamin cocainähnlich die Aufnahme von Katecholaminen durch die Neuronenmembran hemmt. Dies erklärt die Steigerung der Effekte von exogenen und endogenen Katecholaminen in Gegenwart von Ketamin. TREESE, NIEMCZYK und REUTHER 73 (1973) untersuchten bei Katzen mit intaktem ZNS und im encephale isole - Präparat die myokardiale und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin. In beiden Gruppen fanden sich bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg Ketamin eine deutliche Abnahme des Ventrikeldruckes, des arteriellen Mitteldruckes, der Myokardkontraktilität sowie passagere EKG-Veränderungen. Eine Abnahme der Herzfrequenz wurde nur bei Tieren mit intaktem ZNS beobachtet. Die Untersucher erklären diesen Effekt mit einer direkten Wirkung

des Ketamin auf das Myokard, die zur Abnahme der Myokardkontraktilität führt, sowie mit einer indirekten Wirkung, die unter Vermittlung zentralvenöser Strukturen die Herzfrequenzabnahme auslöst. Die arterielle Blutdrucksenkung wird ursächlich auf die negativ inotrope sowie chronotrope Wirkung des Pharmakons zurückgeführt. SLOGOFF und ALLEN 64 (1973) untersuchten die Rolle der Barorezeptoren in der kardiovaskulären Antwort auf Ketamin. Sie blockierten den (angenommenen) inhibitorischen Barorezeptor-Mechanismus durch eine Stimulation des Karotis-Sinus-Nerven. Bei intakten Hunden, die vor und nach Karotis-Sinus-Nerv Stimulation normal auf die Applikation von Ketamin geantwortet hatten, war der kardiovaskuläre Effekt des Pharmakons durch die Stimulation des Barorezeptornerven nicht verändert. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, daß der Ursprung der kardiovaskulären Stimulation durch Ketamin entweder außerhalb des ZNS oder in einem anderen peripheren sensorischen Organ, nicht jedoch in den Barorezeptoren liegen muß.

Unsere eigenen Ergebnisse scheinen die Berichte zu bestätigen, die von der negativ inotropen Wirkung des Ketamin sprechen, jedoch sind auch andere Mechanismen der Blutdrucksenkung denkbar, die jedoch zu untersuchen nicht Gegenstand unserer Arbeit war. Aus der Tabelle 5 (s.S. 78) geht hervor, daß in jedem Fall eine Senkung des arteriellen Drucks und ein Ansteigen des zentralvenösen Drucks registriert wurden. Ein Vergleich der Gruppen I und II zeigt die Dosisabhängigkeit dieses Blutdruckabfalls: in der Gruppe I mit 4 mg/kg betrug sie 26,1%, in der Gruppe II mit 10 mg/kg betrug sie 48,2%. Ebenso verhielt es sich mit dem Anstieg des zentralvenösen Druckes, den wir als Zeichen einer negativen In-

otropie ansehen. Der Anstieg betrug in der Gruppe I 0,9 mm Hg und in der Gruppe II 2,4 mm Hg. In beiden Fällen ergab der WILCOXON-Test: Null-Hypothese, was unserer Meinung nach auf den zu geringen Stichprobenumfang beruht. Erheblich unterscheiden sich unsere Ergebnisse in Bezug auf die Dauer der Veränderungen: einen maximalen Ausschlag sahen wir schon 15 sec. nach der Ketamingabe. Spätestens nach 3 Minuten war keine Reaktion mehr sichtbar. Deshalb haben wir in unseren Graphiken und Tabellen die Werte jenseits von 3 Minuten p.i. nicht mehr aufgeführt. Bemerkenswert erschienen uns die Ergebnisse der Hypertensionsserie. Es zeigte sich, daß hier der Blutdruckabfall am stärksten ausgeprägt war. Wie aus dem methodischen Teil zu ersehen, wurde die arterielle Hypertension durch Arterenol erzeugt. Mit unserer Versuchsanordnung kann nicht ausgesagt werden, ob es sich um eine spezifische Eigenwirkung des Ketamin handelt, einen erhöhten Blutdruck besonders stark zu senken oder ob Interferenzen mit Arterenol eine Rolle spielen. Der Befund des Blutdruckabfalls bei Katzen als Reaktion auf Ketamin beeinträchtigt die Aussagekräftigkeit unserer Ergebnisse, da es uns ja gerade auf die Wirkung einer Blutdrucksteigerung ankam, wie dies bei Menschen unter Ketamingabe der Fall ist. CHEN 2 (1969) hatte auf diese Speziesvariabilität hinsichtlich der Ketaminwirkungen schon hingewiesen. Wir haben unsere Versuchsserien dennoch fortgesetzt, da das Zusammenspiel von System- und Hirndrucken, ihre Auswirkungen auf das Elektrokortikogramm und der Effekt der arteriellen Hypertension durch Arterenol (siehe Kapitel 4.2) zumindest eine indirekte Übertragung auf klinische Verhältnisse zuließ.

4.1.2 Ketamin und Hirndruck.

DAWSON, MICHENFELDER und THEYE 6 (1971) untersuchten den Effekt von Ketamin auf die cerebrale Durchblutung (CBF) und die cerebrale Metabolisierungsrate für Sauerstoff (CMR_{O_2}) bei Hunden in 70% N_2O/O_2-Narkose. Eine Injektion von 2 mg/kg verursachte einen sofortigen Anstieg des CBF von 80% und des CMR_{O_2} von 16%. Nach 30 Minuten waren CBF und CMR_{O_2} fast wieder auf den Ausgangswerten. Eine erneute Injektion nach einer Stunde brachte ähnliche Ergebnisse. Bei vorausgegangener Injektion von Thiopental (5 mg/kg) jedoch war nur eine leichte Beeinträchtigung des CBF und CMR_{O_2} feststellbar, die dem Effekt einer alleinigen Gabe von Thiopental entsprach. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, daß Ketamin ein Stimulator des cerebralen Metabolismus und ein cerebraler Vasodilatator ist. Die beschriebenen Effekte können durch vorherige Gabe von Thiopental geblockt werden.
GARDNER, OLSON und LICHTINGER 11 (1971) untersuchten an freiwilligen Versuchspersonen den Effekt von Ketamin auf den cerebrospinalen Flüssigkeitsdruck (CSFP). Alle Versuchspersonen zeigten einen deutlichen Anstieg des CSFP nach intravenöser Applikation von 2 mg/kg Ketamin. Patienten mit gesteigertem Hirndruck sollte laut den Autoren Ketamin nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden.
Eine ähnliche Untersuchung veröffentlichten SARI, OKUDA und TAKESHITA 58 (1972). Eine intravenöse Applikation von 2mg/kg Ketamin verursachte während 5 - 7 Minuten einen Anstieg des CSFP von 153% im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser Anstieg war begleitet von einem Anstieg des (errechneten) CBF von 154% im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einer zweiten Gruppe wurde während des maximalen Anstiegs des CSFP durch

Hyperventilation eine Hypokarbie erzeugt, wobei der $PaCO_2$ 30 mm Hg betrug. Innerhalb von 2 Minuten fiel abrupt der CSFP auf die Höhe der Kontrollwerte zurück. Die Untersucher folgern, daß das cerebrale Gefäßsystem während der Ketamin-Anaesthesie reaktionsfähig auf $CaCO_2$ bleibt und daß die unerwünschten Effekte des Ketamin auf den CSFP durch die Einstellung einer leichten Hypokarbie vermindert werden können. Die Ketamin-Narkose bei Patienten mit intrakraniellen Prozessen wurde von SHAPIRO, WYTE und HARRIS 60A (1972) untersucht. Bei diesen Patienten zeigte sich ein mittlerer intrakranieller Druckanstieg von 41,6 mm Hg, wohingegen bei neurologisch unauffälligen Patienten ein Wert von 19,4 mmHg gefunden wurde. Die intravenöse Gabe von Thiopentone beendete die durch Ketamin hervorgerufenen intrakraniellen Druckanstiege.

Eine quantitative Messung der regionalen Hirndurchblutung wurde von HERRSCHAFT und SCHMIDT 24 (1973) durchgeführt. Sie benutzten die intraarterielle Isotopen-Clearance-Methode. Ketamin bewirkte den Autoren zufolge 30 sec. nach i.v. Injektion (2 mg/kg) eine Abnahme der Hirnrindendurchblutung um 26,4%, eine Abnahme der Durchblutung in der weißen Substanz um 33,9% und eine Abnahme der mittleren Gesamtdurchblutung um 23,8%. 5 Minuten nach erfolgter i.v. Injektion von 2 mg/kg Ketamin betrug die Abnahme der Hirnrindendurchblutung 2,1%, die Abnahme der Durchblutung der weißen Substanz 14,3% und die Abnahme der mittleren Gesamtdurchblutung 10,8%. Der 10-Minuten-Wert zeigte keine signifikanten Unterschiede zum Ruhewert. Es kam regelmäßig zu einer Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks um nur durchschnittlich 5 mm Hg. LIST und CASCORBI 43 (1973) berichteten über Druckan-

stiege im Liquor cerebrospinalis unter Ketamin bei 7 Patienten mit Hydrocephalus. Nur bei einem Patienten wurde keine Erhöhung gefunden. Bei einem Patienten stieg der Liquordruck auf Werte über 800 mm H_2O, so daß Liquor entfernt werden mußte, um das Hirn zu dekomprimieren. Bei allen Patienten kam es zu einer Verminderung der Atemfrequenz, das Atemvolumen erhöhte sich jedoch leicht. Der arterielle P_{CO_2} und der endexpiratorische CO_2 zeigten gleiche Werte und blieben bei allen Patienten unter 40 mm Hg. Die Untersucher verwenden aufgrund dieser Befunde Ketamin bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Liquordruck nur, wenn der Liquordruck kontinuierlich überwacht werden kann und wenn eine schnelle Druckentlastung möglich ist.

FESSL-ALEMANY, CLAR und GOBIET 9 (1973) untersuchten die intrakraniellen Druckverhältnisse des Kaninchens unter Ketamin. Unter hoher Dosierung (15-20 mg/kg) kommt es bei Kaninchen unter abklingender Nembutal-Basis-Narkose trotz starken Blutdruckabfalls (65-75%) zu einer dosisabhängigen signifikanten Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Als Ursache machen sie einerseits die negative Inotropie des Ketamin verantwortlich, die zu einem Rückstau in den großen Venen führt und andererseits die vermehrte Hirndurchblutung, die zu einer akuten Volumenzunahme im Schädelinneren führt. Da die Hirndrucksteigerung nur flüchtig ist (4 Minuten), sehen die Untersucher andere Ursachen (Metabolie, Hirnödem) ausgeschlossen.

Unsere eigenen Ergebnisse an Katzen in den Gruppen I und II (bei ungestörten Autoregulationsvorgängen) bestätigen eindeutig die von vielen Autoren beschriebene hirndrucksteigernde Wirkung des Ketamin. Wie aus den Originalregistrie-

rungen hervorgeht (s.S. 79 und 81), ist diese Steigerung nur von kurzer Dauer (einige sec.) und nur mäßig stark ausgeprägt. Wegen des engen zeitlichen Zusammenhangs mit der Ketamingabe bei voraufgegangenem steady state sehen wir sie als spezifische Eigenwirkung an.

Im Gegensatz zu den Gruppen I und II fanden wir bei den Hirndruckversuchen (Gruppe III und IV) einen Abfall der supra- und infratentoriellen Drucke. Der statistische Vergleich zwischen den Gruppen I, II und III, IV ergab: Alternativ-Hypothese, was bedeutet, daß die Unterschiede systematischer Natur sind. Es wurden die Werte zum Zeitpunkt 15 sec. p.i. verglichen. (s. Tabelle S. 78). Die Hirndrucke in den Gruppen III und IV folgen passiv den Blutdrucken, was als Zeichen für die durch den artefiziell akut gesteigerten intrakraniellen Druck gestörte Autoregulation anzusehen ist. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu den in der Literatur überwiegend genannten Ergebnissen (11, 58, 43, 9). Beim Vergleich mit der Methodik anderer Untersucher fällt jedoch auf, daß häufig eine deutliche Trennung zwischen den Ausgangssituationen (Autoregulation intakt oder gestört) nicht getroffen wurde. Diesen Aspekt halten wir für wesentlich, wenn Aussagen über Hirndruckwirkungen des Ketamin gemacht werden sollen.

Wir müssen darauf hinweisen, daß die Blut- und Hirndrucke vor der Ketamingabe bei unserem Versuchsmaterial in den Gruppen III und IV unterschiedlich waren und daher ein direkter Vergleich Einschränkungen unterliegt. Die starken Streuungen und Differenzen der Mittelwerte kommen dadurch zustande, daß wir uns beim Aufpumpen des epiduralen Ballons nach dem Zustandsbild des Elektrokortikogramms richteten

und nicht nach der absoluten Höhe des produzierten Hirndrucks. Auch unter Berücksichtigung solcher Kautelen und da es uns nicht um quantitative Aussagen, sondern um die Feststellung von Tendenzen ging, läßt sich doch mit einiger Sicherheit sagen:

1. Bei intrakranieller Normotension hat Ketamin bei unserem Untersuchungsmaterial einen gering ausgeprägten Effekt in Richtung auf eine Steigerung des Hirndrucks.

2. Bei intrakranieller Hypertension führt Ketamin bei unserem Untersuchungsmaterial direkt oder indirekt zu einem deutlichen Absinken der Hirndrucke.

Durch die Ergebnisse der Gruppen V und VI, auf die im Kapitel 4.1.3 noch näher eingegangen wird, werden die beiden obigen Aussagen bestätigt. Auch hier, unter den Bedingungen einer arteriellen Hypertension, zeigt sich, daß bei intrakranieller Normotension die supra- und infratentoriellen Drucke ansteigen, während bei intrakranieller Hypertension die supra- und infratentoriellen Drucke deutlich abfallen.

4.1.3 Ketamin und cerebraler Perfusionsdruck.

Aus der Fülle der Literatur über den intrakraniellen Druck (1, 14, 28, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 53, 56, 62, 76, 78), über die cerebrale Perfusion (15, 19, 20, 49, 50, 54) und über die cerebrale Autoregulation (1, 18, 21, 23, 26, 27, 47, 57, 61, 63, 65, 66) seien hier nur einige typische Beispiele genannt:
MILLER, J.D., STANEK, A. und LANGFITT, T.W. 50 (1971) entwickelten ein von vielen Autoren bestätigtes Konzept des cerebralen Perfusionsdruckes bei intrakranieller Hypertension. Die Autoren hatten den cerebralen venösen Abfluß

bei Hunden mit intakter und gestörter Autoregulation während Veränderungen des IPP, die sie entweder durch Erniedrigung des arteriellen Systemdruckes oder Erhöhung des ICP produzierten, gemessen. Wenn die Autoregulation intakt war, blieb der CBF konstant, bis der IPP auf 40 - 50 mm Hg reduziert war. Die Autoregulation war signifikant mehr wirksam, wenn der IPP durch Anheben des ICP reduziert war, als durch Erniedrigung des arteriellen Systemdrucks. War die Autoregulation gestört, folgte der CBF passiv dem IPP bei beiden Methoden der Veränderung des IPP.

Bei intakter Autoregulation stiegen arterieller Systemdruck und Hirndruck gemeinsam an, so daß der IPP konstant blieb und sich der CBF nicht veränderte. War die Autoregulation jedoch gestört, so stieg der CBF durch Dilatation der cerebralen Gefäße auch bei konstantem IPP an.

Immer dann, wenn der arterielle Systemdruck erniedrigt wurde, sank vorübergehend der CBF, nahezu immer jedoch stieg der CBF vorübergehend an, wenn der ICP erhöht wurde. Die Autoren nahmen an, daß dieses Verhalten auf einem Unterschied in der Beziehung zwischen IPP und Gefäßradius bei den beiden Methoden der Erniedrigung des CPP beruht. ROWAN, J.O., JOHNSTON, I.H., HARPER, A.M. und JENNETT, W.B. 54 (1972) fanden eine hochsignifikante Korrelation zwischen kortikalvenösem Druck und intraventrikulärem Druck. Die Autoren bestätigten die Definition des IPP als Differenz zwischen mittlerem arteriellen Blutdruck und mittlerem intrakraniellen Druck. HARPER, A.M. 21 (1966) wies auf die besondere Bedeutung des arteriellen CO_2-Partialdruckes hin. Unter Normokapnie betrug der Bereich, in dem die Autoregulation intakt war, 90 - 180 mm Hg arteriellen Druckes. Unter Hyper-

kapnie jedoch stellte er eine cerebrale Vasodilatation und demzufolge eine passive Druck/Durchblutungsbeziehung fest. Da aufgrund unserer Versuchsanordnung eine Aussage über die Mechanismen der Autoregulation nicht möglich ist und die Literaturangaben vielfältig und widersprüchlich sind, beschränken wir uns hier auf eine kurze Darstellung zweier Theorien:

1. Die myogene Theorie (Bayliss) besagt, daß Veränderungen des intravaskulären Druckes eine automatische Antwort der glatten Muskelfasern in der Gefäßwand hervorrufen, und zwar erfolgt eine Kontraktion als Reaktion auf einen Druckanstieg und eine Erschlaffung als Reaktion auf einen Druckabfall.

2. Die metabolische Theorie (Lassen) besagt, daß Veränderungen des Gefäßdurchmessers, die Blutdruckveränderungen folgen, auf O_2 - und CO_2 Partialdruckveränderungen beruhen.

GRUBB, R.L., RAICHLE, M.E., PHELPS, M.E. und RATCHESON, R.A. 16 (1975) beschäftigten sich mit den Wirkungen eines erhöhten intrakraniellen Druckes auf das cerebrale Blutvolumen, die cerebrale Durchblutung und den Sauerstoffverbrauch bei Affen. Ihre Ergebnisse bestätigten die Auffassung, daß bei intakter CBF-Autoregulation eine Dilatation mit einem Anstieg des ICP einhergeht. Die Produktion einer progressiven intrakraniellen Hypertension verursachte einen stetigen Anstieg des cerebralen Blutvolumens, begleitet von einer stabilen cerebralen Durchblutung bis zu einem Hirndruck von 70 mm Hg, was einem IPP von 40 mm Hg entsprach. Auf dieser Höhe des ICP war der CBF leicht, aber nicht signifikant erhöht. Weitergehende Anstiege des ICP erzeugten

keine weiteren Anstiege des cerebralen Blutvolumens, verursachten aber einen signifikanten Abfall der cerebralen Durchblutung. Diese Ergebnisse zeigen, daß die cerebrale Durchblutung trotz IPP-Abfalls konstant bleibt, solange die cerebralen Widerstandsgefäße ihre Kapazität zur Dilatation behalten. Wenn diese Kapazität erschöpft ist, wird die cerebrale Durchblutung von IPP direkt abhängig. Wird der IPP durch Steigerung des ICP verringert, beträgt die untere Grenze der Autoregulation 30 mm Hg, geschieht dies durch Erniedrigung des arteriellen Druckes, beträgt die untere Grenze der Autoregulation 80 mm Hg. Die Ergebnisse der Autoren bestätigen die Arbeit von MILLER et alii 49.

In unseren Untersuchungen wurden beide den Perfusionsdruck bestimmenden Größen synchron gemessen. Betrachtet man die absoluten Veränderungen von Blut- und Hirndrucken, so stellt man fest, daß die Veränderungen der Blutdrucke so ausgeprägt waren, daß der Perfusionsdruck im Wesentlichen vom Blutdruck abhängig ist und durch die geringen Hirndruckveränderungen eine zusätzliche Modifikation erfährt. In allen Gruppen steht ein Minimum des Perfusionsdruckes 15 sec. nach Ketamin-Applikation im Vordergrund.
In den Gruppen I, II und V war kein akutes epidurales Hämatom simuliert worden, d.h. die Autoregulation war hier intakt. Der beobachtete Perfusionsdruckabfall resultierte im Wesentlichen aus dem Blutdruckabfall nach Ketamingabe. Weiter verstärkt wurde dieser Perfusionsdruckabfall durch den geringen Anstieg der Hirndrucke.
In den Gruppen III, IV und VI wurde ein akuter intrakranieller Druckanstieg produziert. Hier folgten, wie be-

schrieben, die Hirndrucke aufgrund der gestörten Autoregulation passiv den Blutdrucken. Das bedeutet, daß der absolute Abfall des Perfusionsdruckes durch den Abfall der Hirndrucke abgeschwächt wurde und somit geringer war als der absolute Abfall der Blutdrucke. Dies geht aus der Tabelle 5 (s.S. 78) hervor, wie am Beispiel des Vergleichs der Gruppen I und III gezeigt werden soll: In der Gruppe I betrug der maximale absolute Blutdruckabfall 32,4 mm Hg, der maximale absolute supratentorielle Hirndruckanstieg 3,7 mm Hg (infratentoriell 2,7 mm Hg) der maximale absolute Perfusionsdruckabfall war somit größer und betrug supratentoriell 32,5 mm Hg und infratentoriell 35,2 mm Hg.
Anders die Gruppe III: dort betrug der maximale absolute Blutdruckabfall 30,4 mm Hg, der supratentorielle Hirndruck fiel jedoch um 7,5 mm Hg ab (infratentoriell 4,1 mm Hg). Der maximale absolute Perfusionsdruckabfall war somit geringer als der des Blutdrucks und betrug supratentoriell 22,9 mm Hg (infratentoriell 26,3 mm Hg).
Entsprechend der Hirndruckdifferenz supra- und infratentoriell bei den Versuchen mit akut gesteigertem intrakraniellen Druck zeigt sich auch bei dem Perfusionsdruck in diesen Versuchen supra- und infratentoriell diese Differenz. Die beiden entsprechenden Drucke verliefen, wie aus den Graphiken ersichtlich, parallel zueinander.

4.2 Zur Effizienz der CUSHING-Antwort: Ergebnisse unserer Versuche.

Im Jahre 1901 berichtete CUSHING, H. 3, 4, 5, daß eine Erhöhung des ICP den arteriellen Systemdruck erhöht. Dieses Phänomen ist Gegenstand einer Vielzahl von Untersuchungen

geworden (13, 17, 25, 42, 45, 48, 52, 56, 60, 75, 77). Aus der Fülle der Literatur seien hier nur die Ergebnisse einiger Arbeiten genannt:
MEYER, G.A. und WINTER, D.L. 48 (1970) stellten aufgrund ihrer Untersuchungen folgendes fest:

1. Der efferente Schenkel des Cushing-Reflexes ist das spinale sympathische Nervensystem. Druck oder Hypoxie reagieren direkt auf diese spinalen Neurone.

2. Erhöhter Vagotonus hemmt den Cushing-Reflex.

3. Hypoventilation (Hypoxie), Hypoglykaemie und Blut im Liquor fördern den Cushing-Reflex.

4. Spinale autonome und somatische Neurone reagieren zuerst fördernd und dann hemmend auf abrupte Veränderungen des intraduralen Druckes.

5. Der Cushing-Reflex wird hervorgerufen sowohl durch Ischämie (Hypoxie) als auch durch direkte Druckeffekte. Hinweise auf spezielle intradurale Barorezeptoren fanden die Autoren nicht.

ZWETNOW, N.N. 77 (1970) untersuchte die Wirkungen eines gesteigerten cerebrospinalen Flüssigkeitdruckes auf die Durchblutung und den Energiestoffwechsel des Gehirns. Er fand eine wirksame Autoregulation über einen weiten Bereich und eine erhebliche und langdauernde reaktive Hyperaemie nach dem Absinken des IPP. Die cerebrale Durchblutung veränderte sich nicht, wenn der cerebrospinale Flüssigkeitsdruck zwischen 15 und 100 mm Hg variiert wurde. Dies entspricht einem Bereich von 30 - 50 bis 140 mm Hg des IPP. An der unteren Grenze des IPP begann der CBF abzusinken und es

trat ein Anstieg des mittleren arteriellen Druckes auf. ("Cushing-Effekt"). Dieser Cushing-Effekt war jedoch nicht in der Lage, die cerebrale Durchblutung in den normalen Bereich zurückzuführen. Kontrollexperimente zeigten, daß eine Reduktion des IPP auf 30 mm Hg keinen Abfall des Sauerstoffverbrauchs des Gewebes verursachte . Bei diesen niedrigen Drucken wurde ein Anstieg der Durchblutung durch Hypercapnie verursacht, was anzeigt, daß die Gefäßerweiterung während der Autoregulation und die während Hypercapnie durch verschiedene Mechanismen hervorgerufen wird.

Die Auffassung, daß die Cushing-Antwort ein sinnvolles Phänomen zur Aufrechterhaltung des IPP ist, wird von der Mehrzahl der Autoren in der Literatur vertreten; eine Auffassung, die jedoch nicht unwidersprochen blieb:

SHALIT, M.M. und COTEV, S. 60 (1971) haben die Beziehungen zwischen Systemblutdruck, regionaler cerebraler Durchblutung und intrakraniellem Druck bei Katzen gemessen. Spontane oder medikamentös bedingte Blutdrucksteigerungen hatten keinen günstigen Effekt auf die Aufrechterhaltung der regionalen cerebralen Durchblutung. Wenn der ICP den diastolischen Blutdruck erreicht hatte, folgte jedem weiteren Anstieg des arteriellen Systemdrucks ein deutlicher Anstieg des ICP und ein Abfall der regionalen cerebralen Durchblutung. Darum halten die Autoren die Blutdruckerhöhung, wie sie häufig bei extremen intrakraniellen Hypertensionen beobachtet wird, die Cushing-Antwort, nicht für einen günstigen kompensatorischen Mechanismus, sondern eher für ein nachteiliges Phänomen.

In unseren Versuchsgruppen III und IV wurde regelmäßig die Cushing-Antwort gesehen. Da wir nicht die regionale cerebrale Durchblutung gemessen, sondern die supra- und infra-

tentoriellen Drucke und das Elektrokortikogramm registriert haben, können wir zu oben Gesagtem bezüglich der Beurteilung der Cushing-Antwort in seiner Wirkung auf die regionale cerebrale Durchblutung keine Aussage treffen. Beim Auftreten der Cushing-Antwort konnte von uns keine Verbesserung des elektrokortikographischen Bildes im Sinne von Frequenzzunahme festgestellt werden. Offensichtlich reicht dazu die Erhöhung des arteriellen Drucks nicht aus. Unsere Hypertensionsversuche (Gruppe V und VI) ergaben, daß eine starke medikamentös (durch Arterenol) induzierte Hypertension das elektrokortikographische Bild im Sinne von Frequenzzunahme verbesserte, auch dann, wenn durch den akut gesteigerten intrakraniellen Druck nur noch Nullinien im unmittelbar voraufgegangenen Elektrokortikogramm gesehen worden waren. Vermutlich werden hier die medikamentös induzierten Vasokonstriktionsvorgänge durch Umverteilungen des Blutvolumens überspielt, so daß eine cerebrale Durchblutungsverbesserung resultiert. Damit befinden wir uns im Widerspruch zu SHALIT und COTEV 60 (1975).

Zusammenfassend stellen wir fest, daß die Cushing-Antwort kurz vor einem Zusammenbruch der cerebralen Funktionen auftritt. Bezogen auf das Elektrokortikogramm als Parameter für die Hirnfunktionen zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem intrakraniellen Perfusionsdruck und dem Ausmaß der Hirnfunktionsstörungen bei aufgehobener Autoregulation. Es tritt jedoch eine zeitliche Verschiebung von einigen Minuten auf, sodaß die aktuelle Perfusionsdruckreduzierung durch den ketaminbedingten Blutdruckabfall elektrokortikographisch nicht sofort sichtbar war. Bestand das Mißverhältnis zwischen Systemdruck und Blutdruck und da-

durch ein Nullinien-Elektrokortikogramm über längere Zeit (ca. 10 min.), war nur noch in etwa der Hälfte der Fälle durch massive arterielle Hypertension mittels Arterenol elektrokortikographisch nachweisbare cerebrale Aktivität sichtbar. Nach ca. 20 min. Nullinien war offensichtlich das Gehirn irreversibel geschädigt. Als morphologisches Korrelat zeigten sich hierfür Blutungen im Hirnstamm und in Rindennähe auf der Seite, auf der ein akutes epidurales Hämatom simuliert worden war. (Siehe Abb. 1 und 2, S. 26 und 27).

4.3 Zum Problem der statistischen Auswertung.

Wie aus den Standardabweichungen der Tabellen hervorgeht, zeigen unsere Versuchsergebnisse eine enorme Streuung, deren Ursachen vielfältig sein können. Aufgrund der Versuchsanordnung mit seiner Parallel- und Hintereinander-Schaltung verschiedener technischer Meßgeräte ist eine Addition der Fehlerquellen möglich. Zum andern war unser Versuchsmaterial möglicherweise so inhomogen, daß es zur erheblichen Abweichung der Ausgangsdrucke kam. Das Konzept unserer Arbeit beruhte jedoch auf der Feststellung von Druckdifferenzen vor und nach Ketamin-Applikation, so daß wir glaubten, die Ausgangsdruckdifferenzen tolerieren zu können.

Problematisch erschien uns die Angabe der arithmetischen Mittelwerte, deren Verlauf nicht immer, wie allgemein bekannt, dem Verlauf der Mehrzahl der Einzelverläufe zu entsprechen braucht. Es wird ausdrücklich betont, daß unsere Mittelwertverläufe in allen Gruppen allen Einzelverläufen entsprachen.

Aufgrund der geringen Stichproben-Umfänge müssen die Ent-

scheidungen des WILCOXON-Testes für Alternativ-Hypothese äußerst vorsichtig interpretiert werden.
Die Tendenzen jedoch, um die es uns ging, sind in allen Fällen deutlich zum Vorschein gekommen, wie sich aus der Betrachtung der Originalregistrierungen ergibt, so daß wir glauben, im Rahmen unserer Zielsetzung die Ergebnisse vertreten zu können.

4.5 Klinische Schlußfolgerungen.

Bei kritischer Betrachtung unserer Versuchsanordnung und Ergebnisse erscheinen gesicherte Rückschlüsse auf klinische Situationen nicht möglich. Innerhalb der tierexperimentellen Forschung kann unsere Arbeit jedoch als Vergleichsmaterial herangezogen werden. Dies gilt besonders für die Beschreibung der Ketamin-Effekte an Kreislauf und Hirnfunktionen. Das Elektrokortikogramm erschien uns als ein brauchbares Korrelat zur Beurteilung der Hirnfunktionen. Unter dieser Voraussetzung also, daß das Elektrokortikogramm einen wesentlichen Parameter darstellt, können unter Berücksichtigung aller Kautelen unsere Ergebnisse in Beziehung zu klinischen Problemen gesetzt werden. Somit ergibt sich folgendes:

1. Bei einem bestehenden akuten raumfordernden intrakraniellen Prozeß darf eine Hypertonie nicht gesenkt werden.

2. Der intrakranielle Perfusionsdruck erscheint als eine brauchbare Größe zur Beurteilung der Hirnfunktionen. Er zeigt eine gute Übereinstimmung mit den elektrokortikographischen Bildern.

3. Die Cushing-Antwort erweist sich unseren Versuchsergebnissen zufolge zwar als insuffizient, die Hirnfunktionen,

soweit sie elektrokortikographisch erfaßt werden können, auf das normale Maß zurückzuführen; sie wird jedoch als eine sinnvolle Reaktion aufgefaßt, die kurz vor dem endgültigen Zusammenbruch der Hirnfunktionen als Folge von akuten ICP-Steigerungen vielleicht im Verlauf einer Hirnstammeinklemmung aufzutreten scheint.

5. Zusammenfassung

In vier Versuchsserien wurde an 27 Katzen die Reaktion der intrakraniellen Perfusionsdrucke auf Ketamin in Dosierungen von 4 mg/kg und 10 mg/kg gemessen. Es ergibt sich jeweils ein starker dosisabhängiger Perfusionsdruckabfall, das Minimum lag 15 sec. nach der Ketamin-Applikation. In allen Fällen war nach 3 Minuten keine Veränderung mehr sichtbar oder der Ausgangswert wieder erreicht. Die Versuche wurden unter den Bedingungen einer intrakraniellen Normo- und Hypertension durchgeführt. Zum ersten Fall zeigte sich ein geringer Effekt in Richtung auf eine Hirndrucksteigerung, im zweiten Fall wurde ein deutliches Absinken der Hirndrucke registriert, was im wesentlichen auf eine hier gestörte cerebrale Autoregulation zurückgeführt wird. Der Abfall der Perfusionsdrucke resultiert im wesentlichen aus dem Blutdruckabfall und wird nur zusätzlich durch die Hirndruckveränderungen modifiziert.
Eine Anhebung des kurzzeitig abgefallenen Perfusionsdruckes durch Blutdrucksteigerung oder Hirndrucksenkung führte in jedem Fall zu einer Verbesserung des elektrokortikographischen Zustandsbildes.

6. Literatur

1. Beks, J.W.F.:
The effects of increased intracranial pressure on cardiovascular and respiratory function.
in: Lundberg, N., Pontén, V., Brock, K. (eds.): Intracranial Pressure II, pp 289-292
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

2. Chen, G.:
The pharmalogy of Ketamine.
aus: Kreuscher, H. (ed.): Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Vol. 40, pp 1-11
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1969).

3. Cushing, H.:
Some experimental and clinical observations consterning states of increased intracranial tension.
Am. J. Med. Sci. 124, pp 375-401 (1902).

4. Cushing, H.:
Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor centre, which controls blood pressure during cerebral compression.
John Hopkins Hos. Bull. 12, pp 290-292 (1901).

5. Cushing, H.:
The blood pressure reactions of acute cerebral compression illustrated by cases of intracranial hemorrhage.
Am. J. Med. Sci. 125, pp 1017-1044 (1903).

6. Dawson, B., Michenfelder, J.D., Theye, R.A.:
Effects of Ketamine on canine cerebral blood flow and metabolism: modification by prior administration of Thiopental.
Anesth. Analg. 50, pp 443-447 (1971).

7. Dowdy, E.G., Kaya, K.:
Studies of the mechanism of cardiovascular responses to Cl-581.
Anesthesiology 29, pp 931-943 (1968).

8. Eyrich, K., Brackebusch, H.D., Sefrin, P.:
Liquordruck unter Ketamin. in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 69, pp 209-214,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

9. Fessl-Alemany, E., Clar, H.E., Gobiet, W.:
Untersuchungen der intrakraniellen Druckverhältnisse des Kaninchens unter Ketamin.
in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 69, pp 214-217,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

10. Fischer, K.:
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Narkotika auf das Herz. in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 69,

pp 11-21,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

11. Gardner, A.E., Olson, B.E., Lichtiger, M.:
Cerebrospinal-fluid pressure during dissociative anesthesia with Ketamine.
Anesthesiology 35, pp 226-228 (1971).

12. Gethmann, J.W., Fuchs, Ch., Knoll, D., Spieckermann, P.G., Bretschneider, H.J.:
Biochemische Befunde zum Wirkungsmechanismus von Ketamin. in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 69, pp 3-9,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

13. McGillicuddy, J.E., Kindt, G.W., Miller, C.A., Raisis, J.E.:
The interrelations between increased intracranial pressure, cerebral ischemia, cerebral hypoxia and cerebral hypocapnia on the cushing response. in: Lund, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.):
Intracranial Pressure II, pp 303-306,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

14. Goodman, St., Becker, D.P., Seflig, J.:
The effects of massinduced intracranial pressures on arterial hypertension and survival in awake cats.
J. Neurosurgery Vol. 37, pp 514-527 (1972).

15. Grossman, R.G., Turner, J.W., Miller, J.D., Rowan, J.O.:
The relationship between cortical electrical activity, cerebral perfusion pressure and cerebral blood flow during increased intracranial pressure. in: Langfitt, T.W., McHenry jr., L.C., Reivich, M., Wollman, H. (eds.): Cerebral circulation & metabolism. pp 232-234, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

16. Grubb, jr., R.L., Raichle, M.E., Phelps, M.E., Ratcheson, R.A.:
Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilisation in monkeys.
J. of Neurosurgery, Vol. 43, No 4 pp 385-397 (1975).

17. Häggendal, E., Löfgren, J., Nilsson, N.J., Zwetnow, N.N.:
Effects of varied cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow in dogs.
Acta physiol. scand. 79, pp 262-271 (1970).

18. Hamer, J., Hoyer, S., Stoecke, H., Alberti, E., Weinhardt, F.:
Cerebral blood flow and cerebral metabolism in acute increase of intracranial pressure.
Acta Neurochirurgica 28, pp 95-110 (1973).

19. Hamer, J., Alberti, E., Hoyer, S.:
Effects of arterial hypoxaemia, hypocapnia and changes in cerebral perfusion pressure on mean cerebrospinal fluid and sagittal sinus pressure.
Acta Neurochirurgica, Vol. 30, Fasc. 3-4, pp 167-179 (1974).

20. Hamer, J., Hoyo, S., Alberti, E., Stoeckel, H.:
Cerebral blood flow and metabolism at different levels of decreased cerebral perfusion pressure induced by raised intracranial pressure and normovolemic arterial hypotension. in: Langfitt, T.W., McHenry, jr., L.C., Reivich, M., Wollman, H. (eds.): Cerebral Circulation & Metabolism. pp 184-187, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

21. Harper, A.M.:
Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29, pp 398-403 (1966).

22. Hensel, J., Braun, V., Kettler, D., Knoll, D., Martel, J., Paschen, K., Bretschneider, H.J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Katecholaminaktivität unter Ketaminnarkose. in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 69, pp 63-75,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

23. Hernandez-Pérez, M.J., Erickson, H.H., Fitzpatrick,E.L.:
Autonomic control of cerebral blood flow and autoregulation. in: Langfitt, T.W., McHenry jr., L.C., Reivich, M., Wollman, H. (eds.): Cerebral Circulation & Metabolism. pp 462-469,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

24. Herrschaft, H., Schmidt, H.:
Der Einfluß von Ketamin auf die Hirndurchblutung beim Menschen. in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Vol. 69, pp 187-208, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

25. Hoff, J.T., Mitchell, R.A.:
The effect of hypoxia on the cushing response. Aus: Brock, M., Dietz, H. (eds.): Intracranial Pressure pp 205-209, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1972).

26. Hoyer, S., Hamer, J., Alberti, E., Stoeckel, H., Weinhardt, F.:
Cerebral blood flow and metabolism with regard to autoregulation in cerebral perfusion pressure experiments. in: Langfitt, T.W., McHenry jr., L.C., Reivich, M., Wollman, H. (eds.): Cerebral Circulation & Metabolism. pp 27-29, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

27. Ingvar, D.H.:
Correlation between cerebral function and cerebral blood flow and its disappearance following anoxia. Betz, E., Wüllenweber, R. (eds.): Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing. Aus: Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung. pp 66-69.

28. Jennett, S., North, J.B.:
Effect of intermittently raised intracranial pressure on breathing pattern, ventilatory response to CO_2 and blood gases in anesthetized cats. J. Neurosurg., Vol. 44, pp 156-167 (1976).

29. Johnston, J.H., Rowan, J.C.:
Intracranial pressure gradients and cerebral blood flow. in: Langfitt, T.W., McHenry jr., L.C., Reivich, M., Wollman, H. (eds.): Cerebral Circulation & Metabolism. pp 238-240, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

30. Junger, H., Schorer, R., Teichmann, J., Unseld, H.:
Kreislaufwirkung von Ketamin. in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin. Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 69, pp 54-58, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

31. Kettler, D., Hellige, G., Hensel, I., Martel, J., Bretschneider, H.J.:
Die Bedeutung von hämodynamischen Veränderungen durch Ketamin. in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin. Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 69, pp 22-35, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

32. Kreuscher, H., Gauch, H.:
Kreislaufanalytische Untersuchungen bei Anwendungen von Ketamin am Menschen. in: Kreuscher, H. (ed.): Ketamin.

Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 40,
pp 52-57,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1969).

33. Langfitt, T.W., Weinstein, J.D., Kassell, N.F., Shapiro, H.:
Cerebrovascular dilatation and compression in intracranial hypertension. Aus: Brock, M., Fieschi, C., Lassen, N.A., Schürmann, K. (eds.): Cerebral Blood Flow pp 177-178,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1969).

34. Langfitt, T.W.:
Pathophysiology of increased intracranial pressure. Aus: Brock, M., Dietz, H. (eds.): Intracranial Pressure.
Brock, M., Dietz, H. pp 361-364,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1972).

35. Langfitt, T.W., Tannenbaum, H.M., Kassell, N.F., Zaren, H.:
Acute intracranial hypertension cerebral blood flow and the EEG.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 20, pp 139-148 (1966).

36. Langfitt, T.W.:
Summary of first international sympsion on intracranial pressure, Hannover, July 27-29, 1972.
J. of Neurosurgery, Vol. 38, Nr. 5 pp 541-544 (1973).

37. Langfitt, T.W., Weinstein, J.D., Kassell, N.F., Gagliard, L.I., Shapiro, H.M.:
Compression of cerebral vessels by intracranial hypertension. I. Dural sinus Pressure.
Acta Neurochir. 15, pp 212-222 (1966).

38. Langfitt, T.W., Weinstein, J.D.,Kassell, N.F.:
Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension.
Neurology Vol. 15, pp 622-641 (1965).

39. Langfitt, T.W.:
Increased intracranial pressure.
Neurological surgery (1973) Saunders u. Co.
Vol. 1, pp 443-495.

40. Langrehr, D., Stolp, W.:
Der Einfluß von Ketamine auf verschiedene Vitalfunktionen des Menschen (experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen bei 1300 Fällen) aus: Ketamine.
Kreuscher, H., Anaesthesiology and Resuscitation.
Vol. 40, pp 25-49,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1969).

41. Lennartz, H., Zindler, M., Herpfer, G.:
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchung der Herz- und Kreislaufdynamik von Ketamine, Propanidid und Baytinal.
Der Anaesthesist, Band 19, Heft 7, pp 252-257 (1970).

42. Lichey, H.J.:
Übertragungsmechanismen des Cushing-Reflexes.
Dissertation Berlin (1972).

43. List, W.F., Cascorbi, H.F.:
Druckanstieg im Liquor cerebrospinalis unter Ketamin. in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 69, pp 218-222,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

44. Matakas, F., v. Waechter, R., Knüpling R., Potolicchio, S.J.:
Increase in cerebral perfusion pressure by arterial hypertension in brain swelling. A mathematical model of the volume pressure relationship.
J. Neurosurg. Vol. 42, pp 282-289 (1975).

45. Matakas, F., Leipert, M., Franke, J.:
Cerebral blood flow during increased subarachnoid pressure (the influence of systemic arterial pressure).
Acta Neurochirurgica 25, pp 19-36 (1971).

46. Matakas, F., Eibs, G., Cuypers, J.:
Effect of systemic arterial blood pressure on cerebral blood flow in intracranial hypertension.
J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Vol. 38, No 12, pp 1206-1210 (1975).

47. Mchedlishvili, G.J., Hitagvaria, N.P., Ormotsache, L.G.:
Mechanism of autoregulation of CBF. in: Langfitt, T.W., McHenry, jr., L.C., Reivich, M., Wollman, H. (eds.): Cerebral Circulation & Metabolism. pp 497-499,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

48. Meyer, G.A., Winter, D.L.:
Spinal cord participation in the cushing reflex in the dog.
J. of Neurosurgery, Vol. 33, BdII, pp 663-675 (1970).

49. Miller, J.D., Staner, A.E., Langfitt, T.W.:
Cerebral blood flow regulation during experimental brain compression.
J. of Neurosurgery, Vol. 39, No 2, pp 186-196 (1973).

50. Miller, J.D., Stanek, A., Langfitt, T.W.:
Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypotension.
Progn. Brain Res. 35, pp 411-432 (1971).

51. Montel, H., Starke, K., Görlitz, B.D., Schürmann, H.J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung des Ketamins auf periphere sympathische Nerven.
Anaesthesist 22, pp 111-116 (1972).

52. Nakatani, S., Ommaya, A.K.:
A critical rate of cerebral compression. Aus: Brock, M., Dietz, H. (eds.): Intracranial Pressure. Brock,M.,

Dietz, H.: pp 144-148,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1972).

53. Osterholm, L.:
Reaction of the cerebral venous system to acute intracranial hypertension.
J. Neurog. 32, pp 654-659 (1970).

54. Rowan, J.O., Johnston, I.H., Harper, A.M., Jennett, W.B.:
Perfusion pressure in intracranial hypertension.
Aus: Brock, M., Dietz, H. (eds.): pp 165-170,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1972).

55. Rowan, J.O., Johnston, J.H.:
Intracranial pressure gradients, do they exist ?
in: Lundberg, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.):
Intracranial Pressure II. pp 239-241,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

56. Rowan, J.O., Johnston, J.H.:
Blood pressure response to raised CSF pressure.
in: Lundberg, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.):
Intracranial Pressure II, pp 298-302,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

57. Rowan, J.O., Johnston, I.H.:
Autoregulation of CBF in conditions of raised intracranial pressure in premites. in: Lundberg, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.): Intracranial Pressure II, pp 263-267,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

58. Sari, A., Okuda, Y., Takeshita, H.:
The effect of Ketamine on cerebrospinal fluid pressure.

Anesth. and Analg., Vol. 51, No 4, pp 560-565 (1972).

59. Schmidt, K.:
Hirndurchblutung bei intrakranieller Drucksteigerung und beim Hirnödem. Aus: Gänshirt, H. (ed.): Der Hirnkreislauf (Gänshirt, H.)
Thieme Verlag (1972).

60. Shalit, M.N., Coter, S.:
The Cushing response - A compensatory mechanism or a dangerous phenomenon. in: Lundberg, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.): Intracranial Pressure II, pp 307-309,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

60 A.
Shapiro, H.M., Wyte, S.R., Harris, A.B.:
Ketamine anesthesia in patients with intracranial pathology.
Brit. J. Anesth. 44, pp 1200-1204 (1972).

61. Shozo, I., Takog, S., Skurata, O., Chigasaki, H.:
Analysis of factors contributing to cerebrovascular autoregulation. in: Lundberg, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.): Intracranial Pressure II, pp 268-272.
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

62. Shulman, K., Marmarou, A., Weitz, S.:
Gradients of brain interstitial fluid pressure in experimental brain infusion an compression. in: Lundberg, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.): Intracranial Pressure II, pp 221-223,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

63. Skinkøy, E.:
The upper limit of autoregulation and the sympathetic system. in: Langfitt, T.W., McHenry jr., L.C., Reivich, M., Wollman, H (eds.): Cerebral Circulation & Metabolism, pp 487-488, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

64. Slogoff, S., Allen G.W.:
The role of baroreceptors in the cardiovascular response to Ketamine.
Anest. Analg. Curr. Res., Vol. 53, No 5, pp 704-707 (1974).

65. Strandgaard, S., Sengupta, D., Mackencie, E.T., Rowan, J.O., Olesen, J., Skinkøy, E., Lassen, N.A., Harper, A.M.:
The lower and upper limits for autoregulation of cerebral blood flow. in: Langfitt, T.W., McHenry jr., L.C., Reivich, M., Wollman, H. (eds.): Cerebral Circulation & Metabolism, pp 3-6, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

66. Symon, L., Crockard, H.A., Juhasz, J.:
Some aspects of cerebrovascular resistance in raised intracranial pressure: an experimental study. in: Lundberg, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.): Intracranial Pressure II, pp 257-262, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

67. Szappanyos, G., Beaumanoir, A., Gemperle, G., Gemperle, H., Moret, P.:
The effect of Ketamin on the cardiovascular and central nervous system. in: Kreuscher, H. (ed.): Ketamine.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Vol. 40, pp 71-91,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1969)

68. Taube, H.D., Gobiet, W., Liesegang, J., Bock, W.J.:
Intrakranielle Druckverhältnisse unter Ketamin.
in: Gemperle, M., Kreuscher, H., Langrehr, D. (eds.): Ketamin.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Vol. 69, pp 223-227,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1973).

69. Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L.:
The effect of Beta-Adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to Ketamine.
Anesth. Analg. Curr. Res., Vol. 49, pp 604-613 (1970).

70. Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L.:
Blockade of the hypertensive response to Ketamine.
Anesth. and Analg., Vol. 49, pp 420-426 (1970).

71. Traber, D.L., Wilson, R.D.:
Involvement of the sympathetic nervous system in the pressure response to Ketamine.
Anesth. and Analg., Vol. 48, pp 248-252 (1969).

72. Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L.:
Effect of alpha-Adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to Ketamine.
Anesth. Analg., Vol. 50, pp 737-742 (1971).

73. Treese, N., Niemczyk, H., Reuther, P.:
Tierexperimentelle Untersuchungenüber die myokardiale und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin auf das Herz-Kreislauf-System.
Anaesthesist, Vol. 22, pp 117-120 (1973).

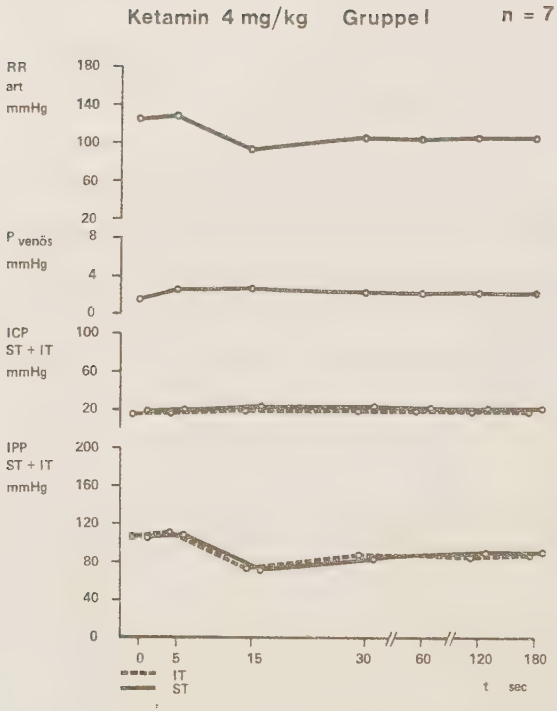
74. Virtue, R.W., Alanis, J.M., Mori, M., Lafargue, R.T., Vogel, J.H.K., Metcalf, D.R.:
An anesthetic agent: 2-Orthochlorophenyl, 2-Methylamino Cyclohexanon HCL (Cl-581).
Anesthesiology, Vol. 28, pp 823-833 (1967).

75. Weinstein, J.D., Langfitt, T.W., Kassell, N.F.:
Vasopressor response to increase intracranial pressure.
Neurology, Vol. 15, pp 1118-1131 (1964).

76. Yada, K., Nakagawa, Y., Tsuru, M.:
Site and mechanism of vascular stenosis under increased intracranial pressure - intracranial venous pressure regulation mechanism. in:
Lundberg, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.):
Intracranial Pressure II, pp 427-432,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

77. Zwetnow, N.N.:
Effects of increased cerebrospinal fluid pressure on the blood flow and on the energy metabolism of the brain.
Acta physiol. scand. suppl., Vol. 339, pp 5-31 Lund (1970).

78. Zwetnow, N.N.:
Interrelations between ICP and blood circulation within the intracranial space. in: Lundberg, N., Pontén, V., Brock, M. (eds.): Intracranial Pressure II, pp 249-253, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1975).

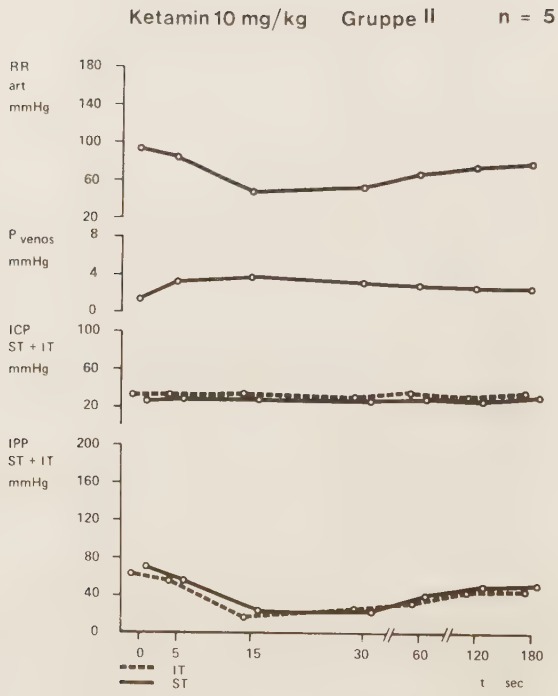


Graphik zur Gruppe I
Die t-Achse bezieht sich auf sec. nach Ketamingabe,
der Nullwert entspricht dem steady state vor Applikation.

Tabelle 1

Gruppe I mit arithmetischen Mittelwerten ($\frac{\Sigma n}{n}$) und Standardabweichungen (S_x)

	0 sec p. i.		5 sec p. i.		15 sec p. i.		30 sec p. i.		60 sec p. i.		120 sec p. i.		180 sec p. i.	
	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x
RR art [mm Hg]	124,1	30,2	128,1	36,1	91,2	19,0	105,0	32,8	101,9	33,0	103,6	32,2	103,9	31,9
$P_{venös}$ [mm Hg]	1,6	0,8	2,3	1,3	2,5	1,0	2,3	1,2	2,1	1,1	2,1	1,1	2,1	1,1
ICP – ST [mm Hg]	18,0	6,4	19,6	8,0	21,7	9,0	21,9	8,9	19,4	7,1	19,9	8,1	19,6	7,8
ICP – IT [mm Hg]	16,9	8,6	17,7	8,2	19,6	9,4	18,4	7,7	17,9	7,9	17,9	7,8	17,6	8,0
IPP – ST [mm Hg]	106,1	30,3	108,6	35,9	73,6	26,3	83,1	33,3	83,1	34,3	84,4	34,3	85,0	33,1
IPP – IT [mm Hg]	107,2	26,6	110,4	32,1	72,1	15,2	86,6	26,4	84,0	27,2	85,7	26,5	86,3	25,8

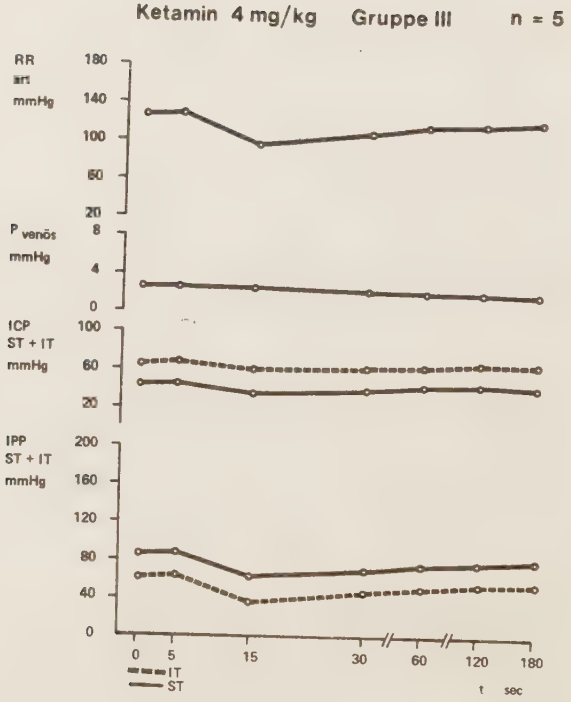


Graphik zur Gruppe II
Die t-Achse bezieht sich auf sec. nach Ketamingabe,
der Nullwert entspricht dem steady state vor Applikation.

Tabelle 2

Gruppe II mit arithmetischen Mittelwerten ($\frac{\Sigma n}{n}$) und Standardabweichungen (S_x)

	0 sec p. i.		5 sec p. i.		15 sec p. i.		30 sec p. i.		60 sec p. i.		120 sec p. i.		180 sec p. i.	
	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	SS_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x
RR art [mm Hg]	94,6	18,9	84,2	23,9	49,0	12,7	53,4	6,5	66,4	14,6	72,8	16,8	76,8	18,0
P venös [mm Hg]	1,3	0,6	3,2	0,7	3,7	1,0	3,1	0,8	2,7	0,6	2,5	0,8	2,4	0,8
ICP – ST [mm Hg]	26,5	10,4	27,5	12,0	26,6	12,2	28,0	12,2	26,6	11,0	27,7	10,4	28,4	10,7
ICP – IT [mm Hg]	30,9	13,2	30,6	12,7	30,4	12,1	28,8	13,5	32,7	17,6	30,8	13,3	31,2	13,2
IPP – ST [mm Hg]	70,1	22,6	56,7	24,5	22,4	16,8	25,4	20,5	39,8	24,0	45,1	23,9	50,4	26,1
IPP – IT [mm Hg]	63,7	25,3	54,8	22,9	18,6	17,2	24,6	18,0	33,7	28,2	41,8	24,7	45,6	21,7

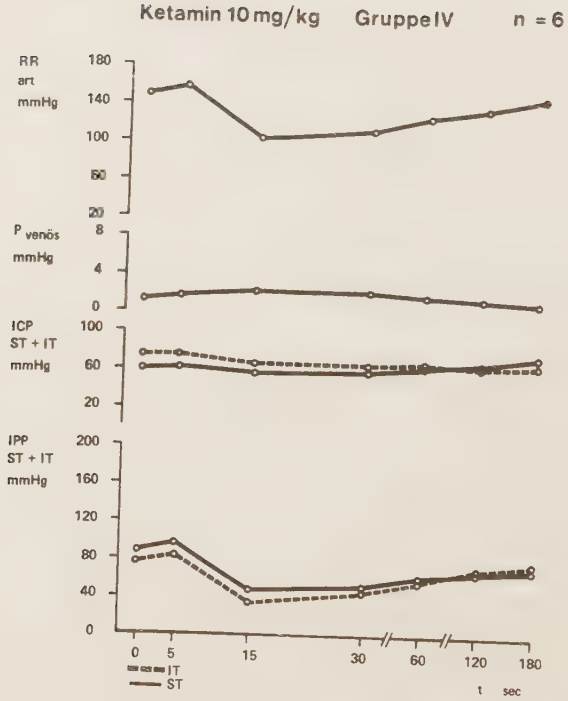


Graphik zur Gruppe III
Die t-Achse bezieht sich auf sec. nach Ketamingabe,
der Nullwert entspricht dem steady state vor Applikation.

Tabelle 3

Gruppe III mit arithmetischen Mittelwerten ($\frac{\Sigma n}{n}$) und Standardabweichungen (S_x)

	0 sec p. i.		5 sec p. i.		15 sec p. i.		30 sec p. i.		60 sec p. i.		120 sec p. i.		180 sec p. i.	
	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x
RR art [mm Hg]	126,4	25,7	129,2	22,8	96,0	20,7	108,6	23,7	115,0	17,9	119,8	20,2	120,6	26,6
$P_{venös}$ [mm Hg]	2,5	1,4	2,5	1,1	2,4	0,9	2,2	0,9	2,0	1,1	2,1	1,3	1,9	1,4
ICP–ST [mm Hg]	42,2	34,3	43,4	35,3	34,7	26,4	39,6	32,3	42,1	33,9	42,0	30,7	41,4	27,7
ICP–IT [mm Hg]	64,8	34,8	66,6	34,1	60,7	31,4	62,2	31,1	63,2	31,1	66,1	31,7	65,8	31,9
IPP–ST [mm Hg]	84,2	46,2	85,8	54,6	61,3	34,7	69,0	37,4	73,5	37,6	77,8	42,9	80,4	45,3
IPP–IT [mm Hg]	61,6	12,0	62,6	26,4	35,3	23,8	45,2	21,5	51,8	16,8	53,7	21,8	54,8	26,7

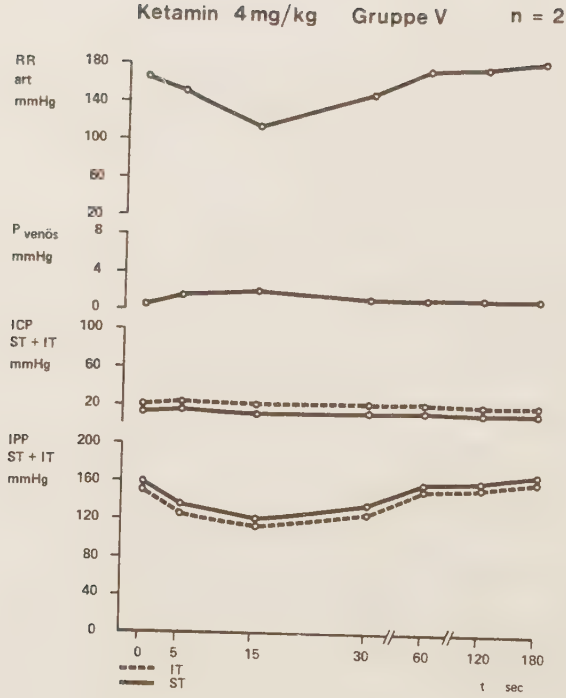


Graphik zur Gruppe IV
Die t-Achse bezieht sich auf sec. nach Ketamingabe,
der Nullwert entspricht dem steady state vor Applikation.

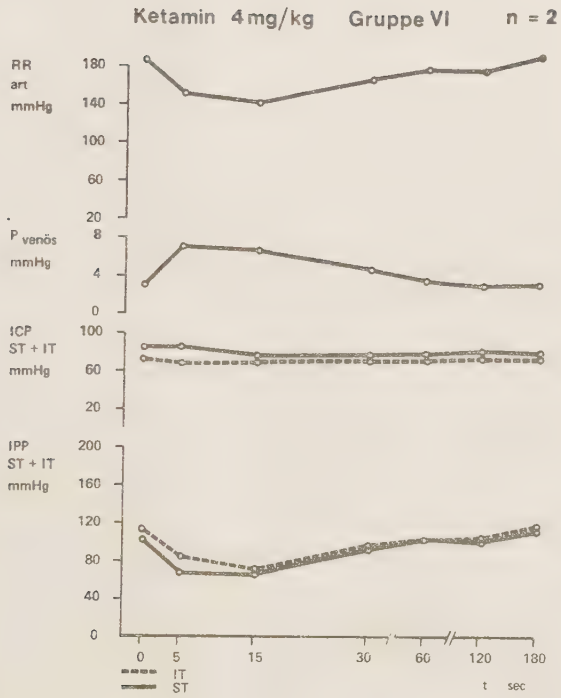
Tabelle 4

Gruppe IV mit arithmetischen Mittelwerten ($\frac{\Sigma n}{n}$) und Standardabweichungen (S_x)

	0 sec p.i.		5 sec p. i.		15 sec p. i.		30 sec p. i.		60 sec p. i.		120 sec p. i.		180 sec p. i.	
	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x	$\frac{\Sigma n}{n}$	S_x
RR art [mm Hg]	148,7	31,6	156,1	27,7	101,3	27,6	111,7	31,1	125,0	38,8	134,5	40,4	145,3	48,6
$P_{venös}$ [mm Hg]	1,2	0,9	1,6	1,2	2,1	1,6	2,0	1,7	1,6	1,3	1,3	1,1	1,2	0,9
ICP–ST [mm Hg]	59,8	46,9	60,3	47,6	54,0	47,1	57,9	49,1	62,9	51,5	66,4	52,0	74,0	58,7
ICP–IT [mm Hg]	73,5	32,2	73,5	30,5	66,5	27,0	65,8	24,3	66,8	23,2	63,8	22,7	65,0	23,0
IPP–ST [mm Hg]	88,9	26,5	95,5	28,9	47,3	20,4	53,8	20,4	62,1	18,7	68,2	21,7	71,3	23,4
IPP–IT [mm Hg]	75,2	29,8	82,8	30,6	34,8	28,7	45,9	26,0	56,5	41,9	69,0	47,7	76,9	53,6



Graphik zur Gruppe V
Die t-Achse bezieht sich auf sec. nach Ketamingabe,
der Nullwert entspricht dem steady state vor Applikation.



Graphik zur Gruppe VI

Die t-Achse bezieht sich auf sec. nach Ketamingabe,

der Nullwert entspricht dem steady state vor Applikation.

Tabelle 5

Übersicht über die maximalen Veränderungen der einzelnen Gruppen

		RR art				P venös				ICP – ST				ICP – IT			
		vor Ketamin [mm Hg]	15" n. i. [mm Hg]	Δabs [mm Hg]	Δ%	vor Ketamin [mm Hg]	15" p. i. [mm Hg]	Δabs [mm Hg]	Δ%	vor Ketamin [mm Hg]	15" p. i. [mm Hg]	Δabs [mm Hg]	Δ%	vor Ketamin [mm Hg]	15" p. i. [mm Hg]	Δabs [mm Hg]	Δ%
Gruppe I (n=7)	Ketamin = 4 mg/kg	124,1	91,7	32,4	26,1	1,6	2,5	0,9	56,3	18,0	21,7	3,7	20,6	16,9	19,6	2,7	15,6
Gruppe II (n=5)	Ketamin = 10 mg/kg	94,6	49,0	45,6	48,2	1,3	3,7	2,4	184,6	26,5	28,0	1,5	5,6	30,9	28,8	2,1	6,7
Gruppe III (n=5)	Ketamin = 4 mg/kg + Hirndruck	126,4	96,0	30,4	24,1	2,5	2,5	0	0	42,2	34,7	7,5	17,8	64,8	60,7	4,1	6,3
Gruppe IV (n=6)	Ketamin = 10 mg/kg + Hirndruck	148,7	101,3	47,4	31,9	1,2	2,1	0,9	75,0	59,8	54,0	5,8	9,7	73,5	66,5	7,0	9,5
Gruppe V (n=2)	Ketamin = 4 mg/kg Hypertension	173,0	113,5	59,5	34,4	0,8	2,0	1,2	150,0	12,4	13,9	1,5	12,1	20,5	21,8	1,3	6,3
Gruppe VI (n=2)	Ketamin = 4 mg/kg Hirndr. + Hypert.	185,0	140,0	45,0	24,3	3,0	7,0	4,0	133,0	84,0	74,0	10,0	11,9	72,0	69,5	2,5	3,5

IPP – ST				IPP – IT			
vor Ketamin [mm Hg]	15" p. i. [mm Hg]	Δabs [mm Hg]	Δ%	vor Ketamin [mm Hg]	15" p. i. [mm Hg]	Δabs [mm Hg]	Δ%
106,1	73,6	32,5	30,6	107,3	72,1	35,2	32,8
70,0	22,4	47,6	68,0	63,7	18,6	45,1	70,8
84,2	61,3	22,9	27,2	61,6	35,3	26,3	42,7
88,9	47,3	41,6	46,8	75,2	34,8	40,4	53,7
160,6	100,9	59,7	37,2	152,5	92,1	60,4	39,6
101,5	66,0	35,5	34,9	113,5	70,5	43,0	37,9

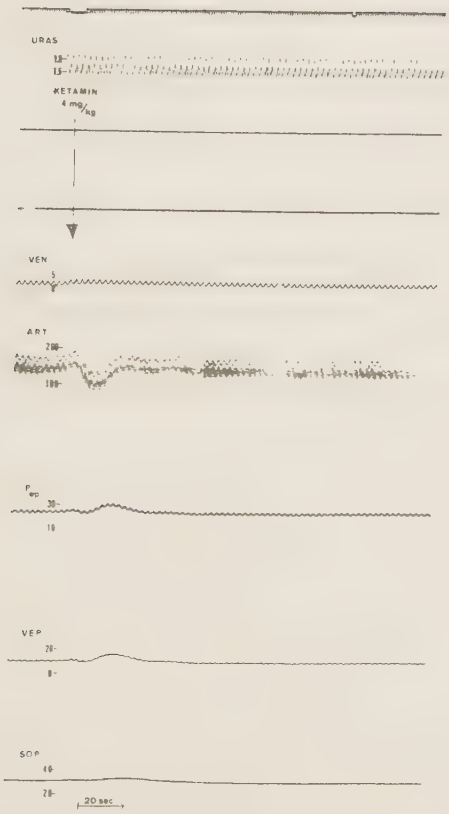
Δabs = absolute Differenz zwischen den Werten vor und 15 sec nach Ketamin Applikation (= maximale Differenz)

Δ% = prozentuale Differenz zwischen den Werten vor und 15 sec nach Ketamin Applikation (= maximale Differenz)

ICP – ST (IT) = intrakranieller Druck supratentoriell (infratentoriell)

IPP – ST (IT) = intrakranieller Perfusionsdruck supratentoriell (infratentoriell)

Die angegebenen Werte sind die arithmetischen Mittelwerte aus den Ergebnissen der einzelnen Versuche.



Originalregistrierung zur Gruppe I:

Legende:

URAS - Registrierung in Vol % CO_2

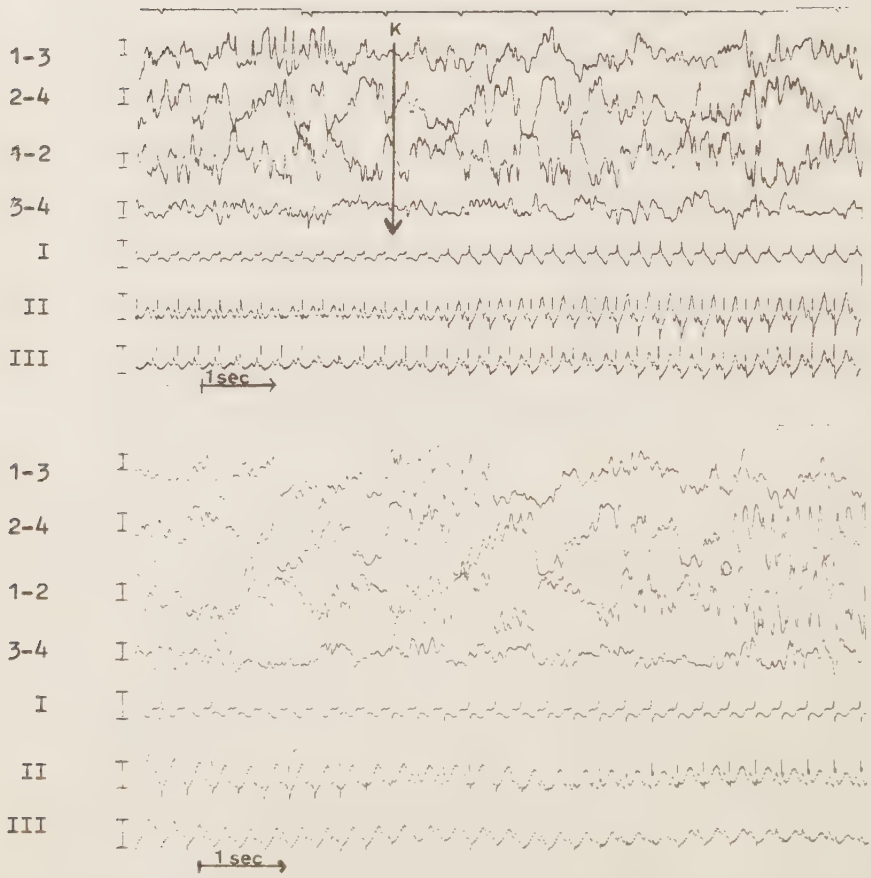
VEN = żentralvenöser Druck in mm Hg

ART = arterieller Druck in mm Hg

P_{epi} = epiduraler Druck in mm Hg

VEP = intraventrikulärer Druck in mm Hg

SOP = suboccipitaler Druck in mm Hg



Originalregistrierung zur Gruppe I :

Verläufe von Elektrokortikogramm und Elektrokardiogramm.

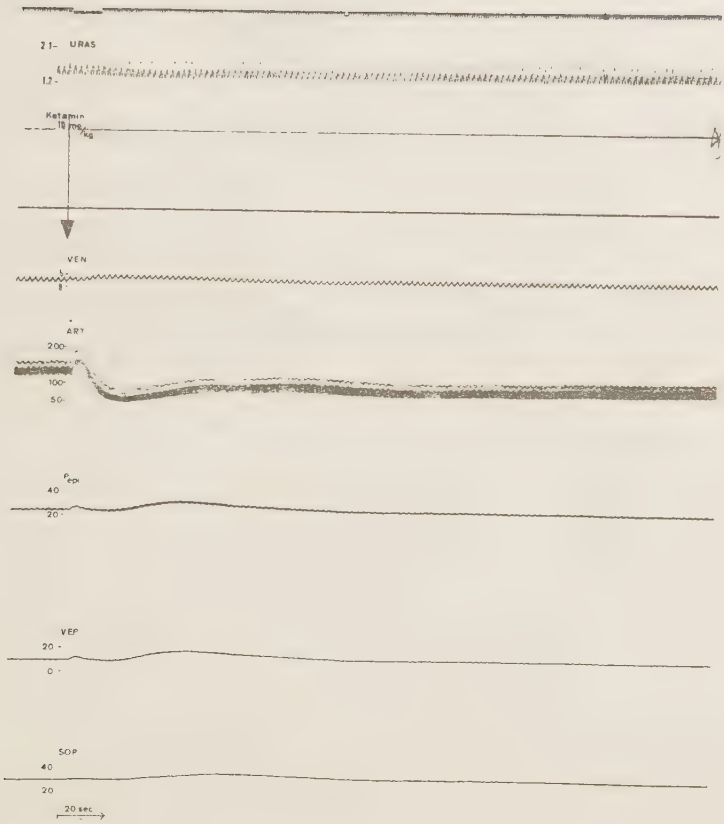
Legende:

K = Ketaminapplikation

I = 1 mV

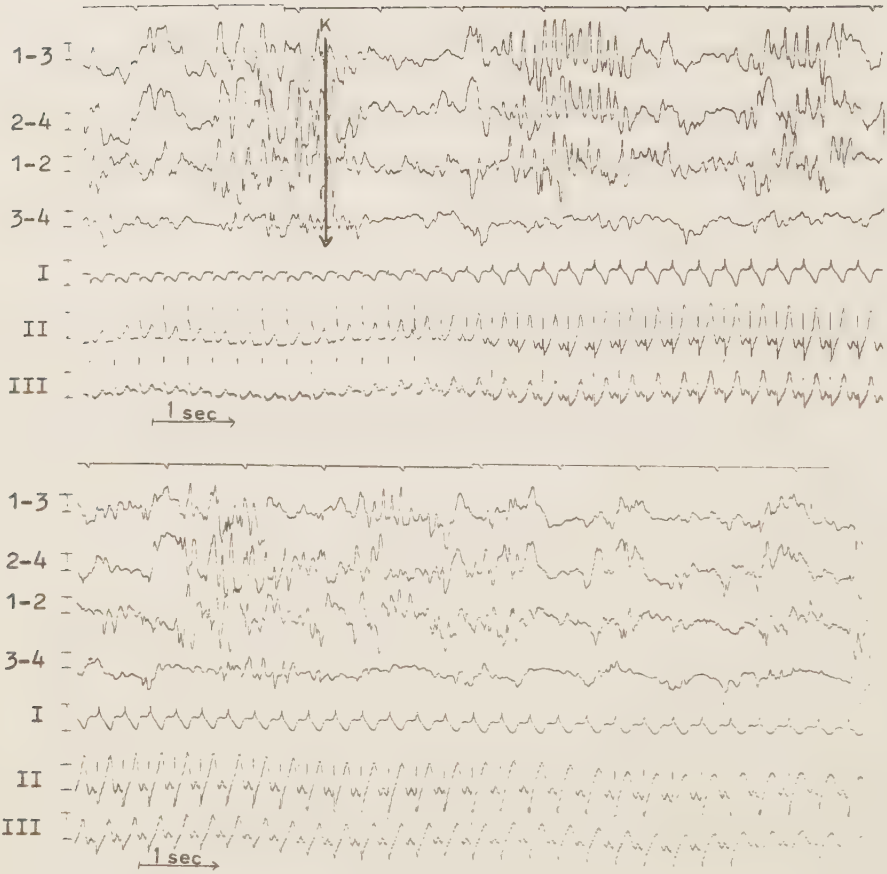
1-3; 2-4; 1-2; 3-4; = Schaltung des Elektrokortikogramms entsprechend folgendem Schema:

I; II; III; = Einthoven'sche Standardableitungen



Originalregistrierung zur Gruppe II

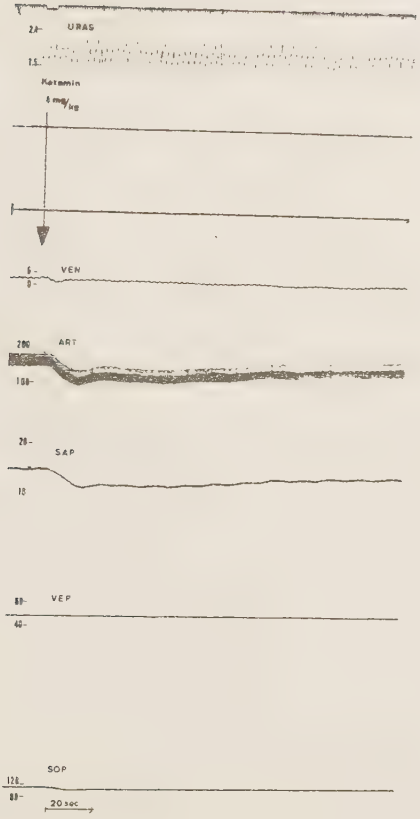
Legende: siehe Seite 79



Originalregistrierung zur Gruppe II :

Verläufe von Elektrokortikogramm und Elektrokardiogramm

Legende: siehe Seite 80



Originalregistrierung zur Gruppe III

Legende:

URAS - Registrierung in Vol % CO_2

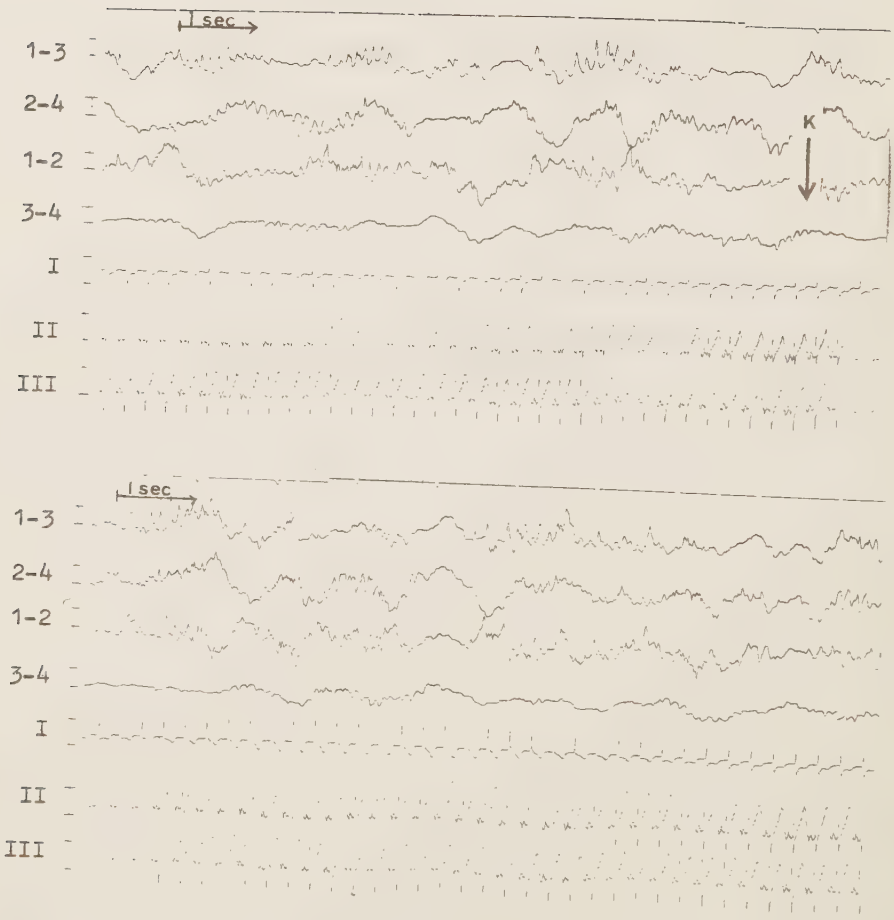
VEN = zentralvenöser Druck in mm Hg

ART = arterieller Druck in mm Hg

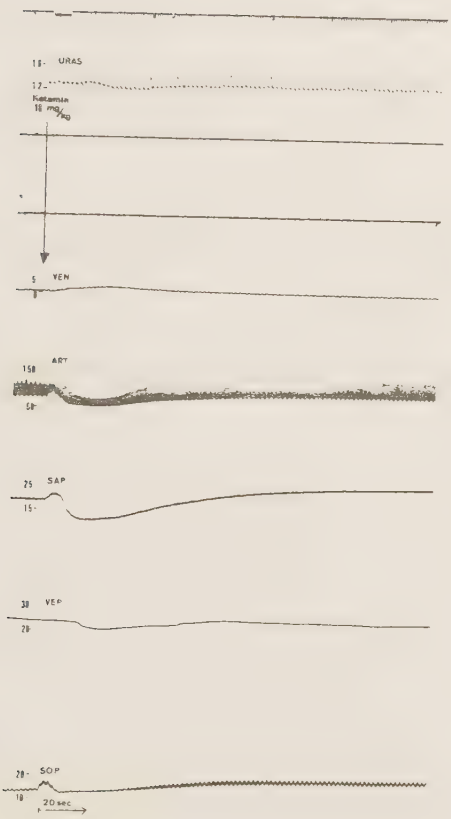
SAP = subarachnoidaler Druck in mm Hg

VEP = intraventrikulärer Druck in mm Hg

SOP = suboccipitaler Druck in mm Hg

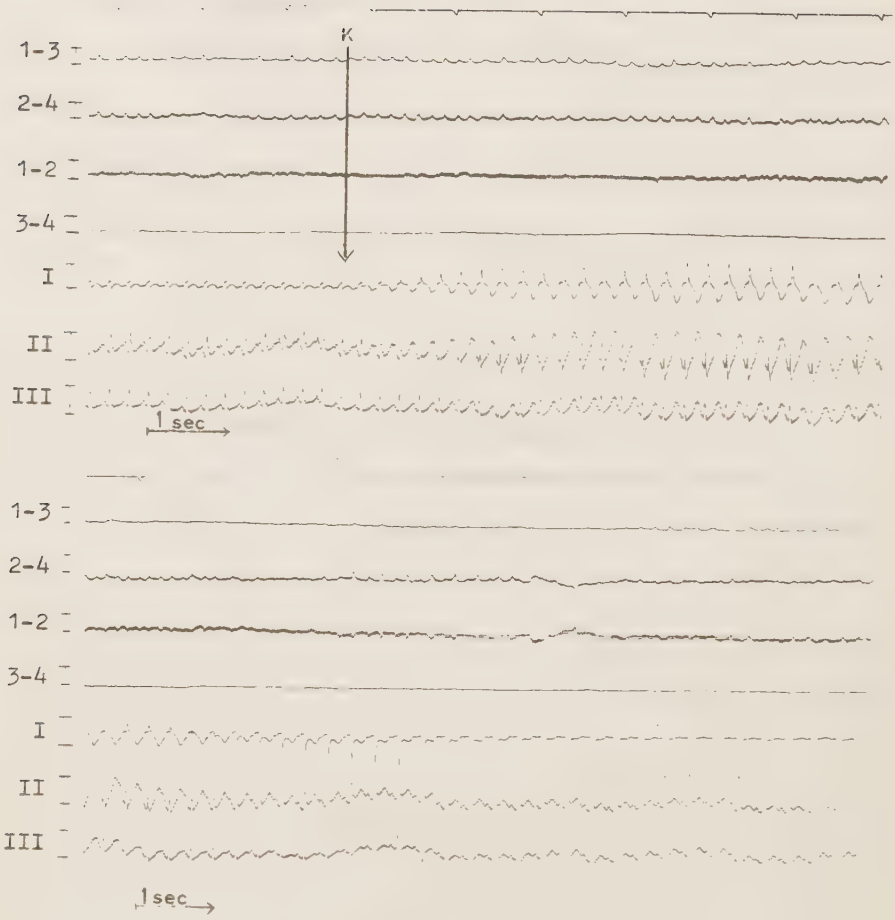


Originalregistrierung zur Gruppe III :
Verläufe von Elektrokortikogramm und Elektrokardiogramm
Legende: siehe Seite 80

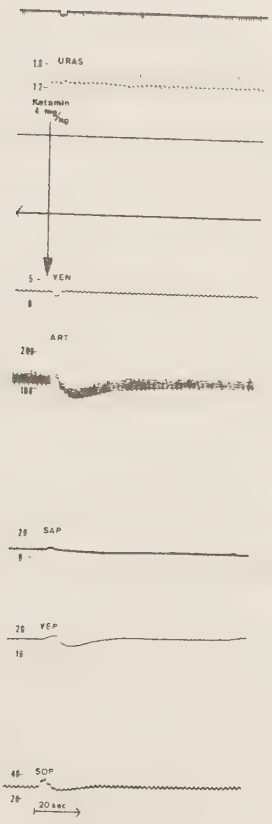


Originalregistrierung zur Gruppe IV

Legende: siehe Seite 83

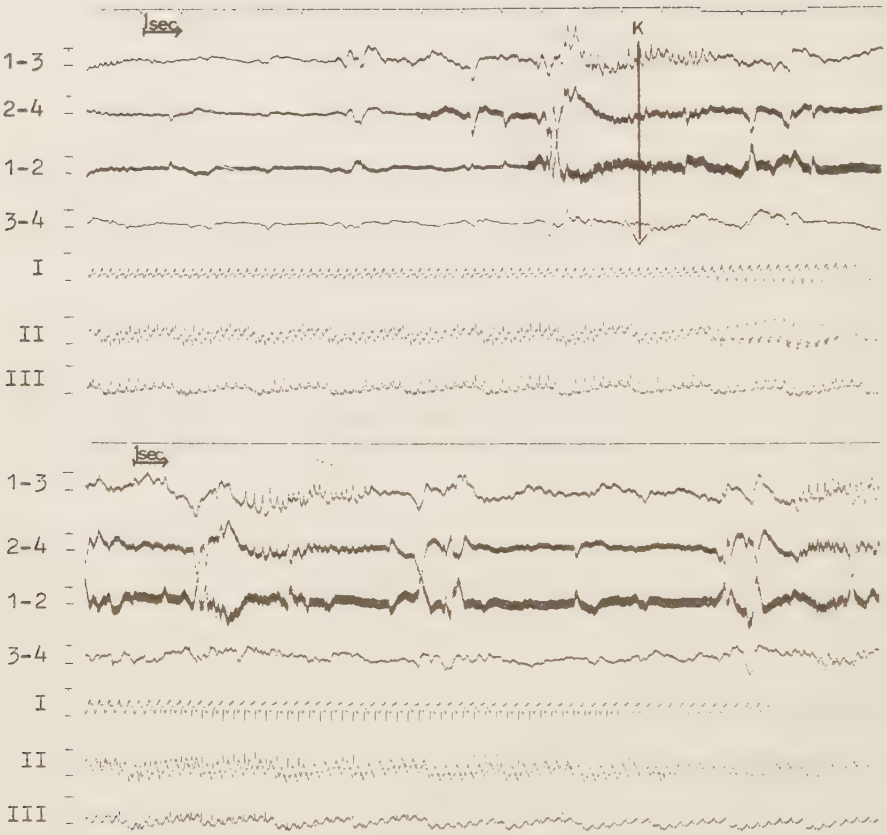


Originalregistrierung zur Gruppe IV :
Verläufe von Elektrokortikogramm und Elektrokardiogramm
Legende:siehe Seite 80

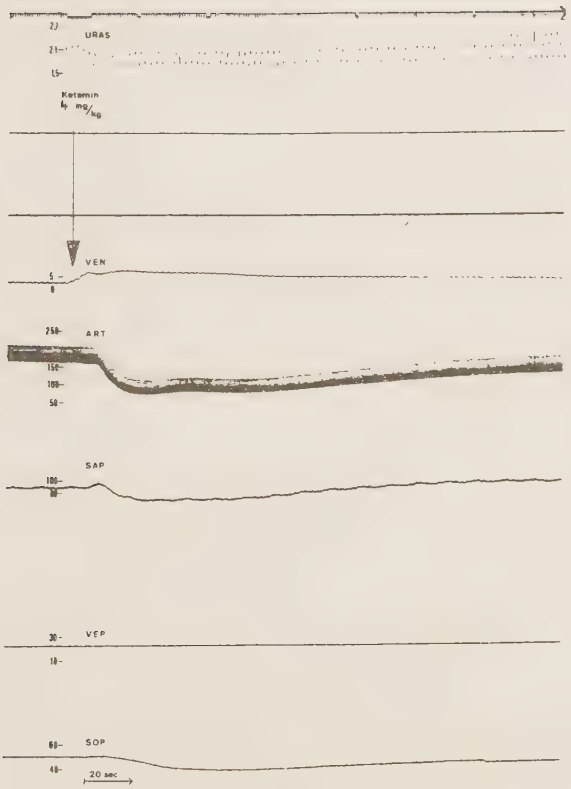


Originalregistrierung zur Gruppe V

Legende: siehe Seite 83

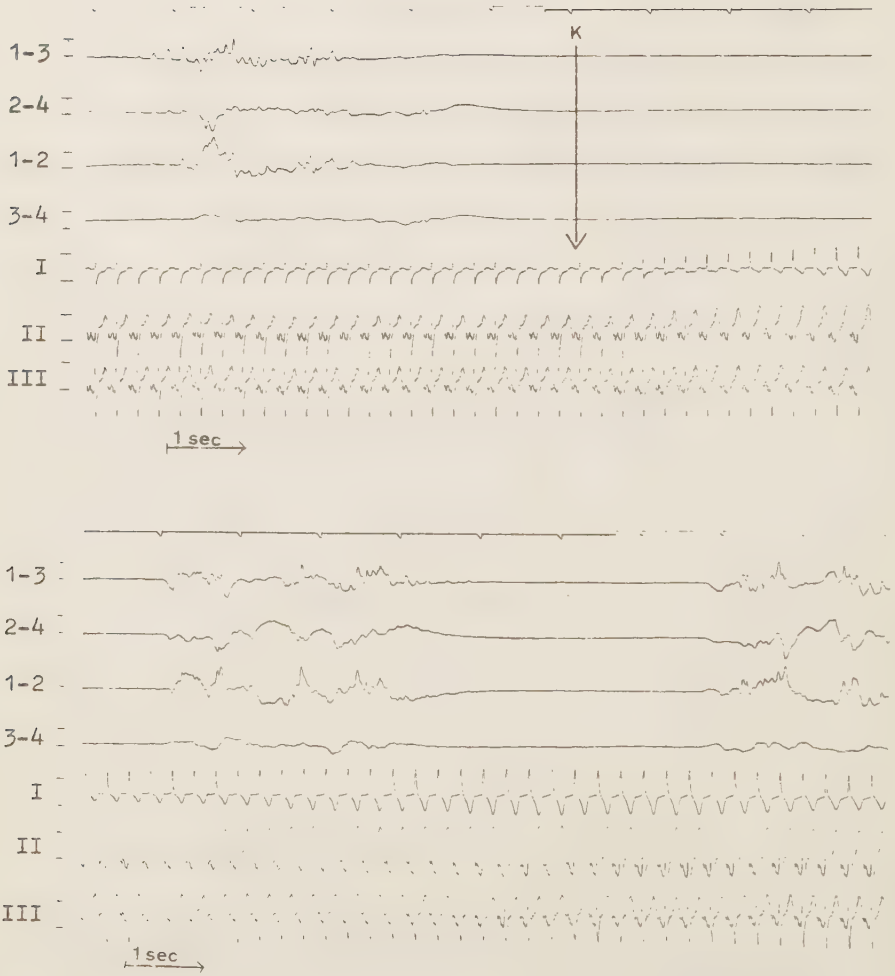


Originalregistrierung zur Gruppe V :
Verläufe von Elektrokortikogramm und Elektrokardiogramm
Legende: siehe Seite 80



Originalregistrierung zur Gruppe VI

Legende: siehe Seite 83



Originalregistrierung zur Gruppe VI :
Verläufe von Elektrokortikogramm und Elektrokardiogramm
Legende: siehe Seite 80

Für ihre sehr gute technische Hilfeleistung danke ich Frau Renate Duisberg aus dem neurochirurgischen Tierlabor des Klinikums Charlottenburg der FU Berlin.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. R. Wüllenweber und Herrn Dr. E. C. Fuchs für ihre Unterstützung dieser Arbeit und für die Überlassung des Themas.

L e b e n s l a u f

1950 in Rhede Krs. Borken geboren.

1969 Abitur in Bocholt. Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover.

1972 Physikum an der Medizinischen Hochschule Hannover.

1972 cand. med. im Fachbereich 03 der FU Berlin.

1976 Staatsexamen im Fach Humanmedizin an der FU Berlin, 3 Monate Medizinalassistent im Gesundheitsamt Tiergarten.

1977 Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses Berlin.
Medizinalassistent in der Inneren Abteilung des St. Marien-Krankenhauses Berlin.

Seit Juni 1974 Promotionsarbeit bei Herrn Prof. Dr. Dr. R. Wüllenweber in der Abteilung für Neurochirurgie im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin unter dem Thema "Tierexperimentelle Beobachtungen zum Einfluß der Ketaminnarkose auf den cerebralen Perfusionsdruck bei akut gesteigertem intrakraniellen Druck".

Dissertationsdruck Fred Höpfner
Pestalozzistr. 106
1 Berlin 12
312 88 85
313 81 98